9 Schock, Kollaps, akute Kreislaufinsuffizienz

9.1 Begriffe und Definitionen

Als Schock definieren wir ein Multi-Organversagen graduell verschiedener Ausprägung, das entweder durch eine akute unzureichende nutritive Durchblutung der lebenswichtigen Organe mit nachfolgender Gewebshypoxie oder durch ein Versagen von Zellfunktionen lebenswichtiger Organe im Gefolge endogener/exogener Intoxikationen oder endokrin-metabolischer Krisen verursacht ist und zu strukturellen Veränderungen des Gewebes führt [43b].

Die *Minderperfusion der Organperipherie* wird im wesentlichen durch 4 Faktoren verursacht: durch einen verminderten Herzauswurf, durch einen verminderten Perfusionsdruck, durch ein vermindertes Blutvolumen, durch eine arterioläre und postkapilläre Vasokonstriktion bzw. durch Öffnung von arteriovenösen Shunts und durch Störungen in den kapillären und postkapillären Segmenten der Endstrombahn. Letztere sind durch eine erhöhte Viskosität des Blutes, durch Interaktion von Blutzellen mit dem Endothel, gesteigerte Kapillarpermeabilität und unter bestimmten Umständen durch die Vorgänge einer intravasalen Koagulation charakterisiert.

Biochemisch ist „Schock" als ein Prozeß charakterisiert, bei dem der zelluläre Stoffumsatz wie auch der Stoffumsatz zwischen Zellen und der sie umgebenden extrazellulären Flüssigkeit nach der Richtung, nach der Geschwindigkeit und nach der Bedarfssteuerung gestört ist, eingeschlossen der Fluß von Signalen, Reizen und Mediatoren (z. B. Komplement, Prostazykline, Fibronektin). Die häufigste Ursache ist ein kritisch verminderter Sauerstoffdruck am Ort der oxydativen Phosphorylierung mit verminderter Bereitstellung an energiereichen Phosphaten und mit konsekutiver Verminderung energieabhängiger Syntheseleistungen der Zelle, der energieabhängigen Stofftransporte durch Zellmembranen und mitochondriale Membranen und der Elimination zelltoxischer Metaboliten, von Säureäquivalenten und von lysosomalen Enzymen, ferner die Aktivierung des Gerinnungs- wie des Kininogen-Kininsystems. Aus der Vielzahl global reduzierter spezifischer Zelleistungen wie der Stoffsynthese, des Stofftransports, der Sekretion, der Erregbarkeit und der Kontraktion resultiert schließlich die Symptomatologie eines Multi-Organversagens graduell verschiedener Ausprägung. „The point of no return" kennzeichnet den Übergang in den irreversiblen, therapeutisch also nicht mehr zu beeinflussenden Schockablauf. Zur Ätiologie des Schocks siehe Übersicht auf S. 550.

Die Begriffe Schock, Kreislaufschock und Kreislaufinsuffizienz werden synonym gebraucht. Darüber hinausgehende Bezeichnungen wie hämorrhagischer Schock, kardiogener Schock, traumatischer Schock, septischer Schock bezeichnen lediglich spezielle ätiologische oder pathogenetische Umstände oder umschreiben mit „reversibel" oder „therapierefraktär" die Prognose des jeweiligen Stadiums.

Eine passagere kritische Herabsetzung der Gehirndurchblutung mit gleichzeitiger Bewußtlosigkeit wird als *Synkope* bezeichnet (s. S. 551). Nicht immer ist damit eine allgemeine Kreislaufinsuffizienz vergesellschaftet. Bei einem Kollaps überwiegen vagale Reaktionen, das Ereignis ist von kurzer Dauer, Organschäden infolge Sauerstoffmangels treten nicht auf.

9.2 Ätiologie

Die folgende Übersicht gibt einen kurzen Überblick über die Schockformen, die anschließend ausführlich besprochen werden.

9.2.1 Hypovolämischer Schock

Blutverluste, Plasmaverluste und exogene Wasserverluste zählen zu den häufigsten Ursachen dessen, was sich in komplizierter Verkettung mit sekundären Reaktionen und Regulationen klinisch-symptomatologisch als „hypovolämischer Schock" manifestiert.

- *Blutverluste:* Die akute Gastrointestinalblutung (Ösophagusvarizen, Ulkusblutung, Magenkarzinom, hämorrhagische Gastritis, hämorrhagische Pankreatitis, Mallory-Weiss-Syndrom, Mesenterialinfarkt, Colonkarzinom) ist die häufigste internistische Ursache eines hämorrhagischen oder Entblutungsschocks; von Bedeutung sind Blutverluste im Verlaufe operativer Maßnahmen, oft kombiniert mit Fettembolien (nach Traumen, Gefäßverletzungen, Frakturen, Muskelquetschungen, Leber-, Milz- und

G. Riecker (ed.), *Klinische Kardiologie*
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1991

Ätiologie des Schocks
• *Hypovolämischer Schock* Blutverluste (z. B. akute Gastrointestinalblutung) Plasmaverluste (z. B. nach Verbrennung) Wasserverluste (z. B. im Verlaufe chronischer Diarrhöen) • *Kardiogener Schock* Akutes Myokardversagen (z. B. Myokardinfarkt) Hypertonie Kardiomyopathien Spezifische Herzmuskelerkrankungen Arterielle Hypoxämie Septikämie Negativ-inotrope Pharmaka (β-Blocker, Antiarrhythmica etc.) Herzrhythmusstörungen (z. B. Kammertachykardie) Extreme Bradykardie Herzstillstand Mechanische Verlegung der Hauptstrombahn (z. B. Lungenembolie) Kugelthrombus im rechten oder linken Vorhof Vorhofmyxom Mechanische Behinderung der Ventrikelaktion (z. B. Perikardtamponade) Verminderter venöser Rückfluß (z. B. Orthostase) • *Septischer Schock* (z. B. Endotoxinschock) • *Anaphylaktischer Schock* (z. B. Bluttransfusionszwischenfall) • *Vasal-peripherer Schock* Nerval-reflektorisch vermittelte Weit- oder Engstellung der Gefäßperipherie, z. B. durch Schmerzreize hypersensitives Karotissinussyndrom sog. vagovasale Synkopen Zentralnervös bedingte Störungen der Blutdruckregulation und nach Ganglienblockade, z. B. Hirntrauma zerebrale Blutungen Narkotika Neuroleptika Entfieberung Verminderung der adrenergen Impulsübertragung im postganglionären Abschnitt, z. B. Reserpin α-Methyldopa Phentolamin Prostaglandin E_1 „postural hypotension" Störungen in der Funktionsstrecke zwischen dem Membranrezeptor und dem kontraktilen Myofilament der glatten Gefäßmuskelzelle Allgemeiner Natriummangel Unterfunktion der NNR Hypoxie Durch Histamin, Bradykinin Azidose Kalium • *Kombinierte und seltene Schockformen* Bei Intoxikationen, Fettembolie, Hitzschlag etc.

Nierenruptur, Ruptur von Aneurysmen), ferner im Gefolge einer Extrauteringravidität, im Verlaufe akuter Hämolysen und bei hämorrhagischen Diathesen, selten Lungenblutungen aus Kavernen, Bronchiektasen und beim Lungeninfarkt, außerdem Nieren- und Darmblutungen als iatrogene Komplikation bei Überdosierung von Antikoagulanzien und von Thrombolytika.

- *Plasmaverluste:* Diese werden am häufigsten nach Verbrennungen, im Verlauf einer akuten exsudativen Pankreatitis und Peritonitis, bei Exsudation in große Wundhöhlen, nach Entleerung großer Höhlenergüsse (Pleura, Abdomen) und nach Unterbindung von Gliedmaßen (Tourniquetschock) beobachtet.
  Generell muß aber auch bei anderen Schockformen, selbst wenn diese nicht primär durch einen Volumenverlust bedingt sind (z. B. anaphylaktischer Schock, septischer Schock), durch Austritt von Plasma ins Interstitium mit einer *sekundären Hypovolämie* gerechnet werden (s. Abb. 9.5).
- *Wasserverluste:* Häufigste Ursache einer allgemeinen Entwässerung ist renaler Wasserverlust, meistens bei polyurischen Verlaufsformen von akuten und chronischen Nierenerkrankungen, die so gut wie immer mit einer ungenügenden exogenen Wasseraufnahme vergesellschaftet sind. Störungen der Harnkonzentrierung mit Polyurie werden bei chronischer Pyelonephritis, im polyurischen Stadium des akuten Nierenversagens, ferner bei der chronischen sklerosierenden Glomerulonephritis (Salzverlustniere), bei Gefäßerkrankungen der Niere (Arteriosklerose, Kollagenosen), seltener bei obstruktiven Uropathien, bei Zystennieren und bei der Myelomniere beobachtet, ferner bei Entwässerung und bei sekundär renalen Formen von osmotischer Diurese (Mannit, Diabetes mellitus), bei der Nebennierenrindeninsuffizienz und, als häufigste iatrogene Ursache, unter der Einwirkung von Saluretika.

Der zentrale Diabetes insipidus, der familiär oder im Gefolge erworbener Läsionen des Tractus supraopticohypophyseus einschließlich Neurohypophyse bzw. bestimmter hypothalamischer Zentren (Traumen, Meningitis, Enzephalitis, Tuberkulose, Lues cerebrospinalis, Hirntumoren, Systemerkrankungen etc.) auftritt, ist das typische Beispiel für die Entstehung einer sekundär renal bedingten Entwässerung des Organismus in Form einer hypertonen Dehydratation. Im Gegensatz zu diesem Krankheitsbild ist der familiäre wie der erworbene nephrogene Diabetes insipidus eine primär renale Erkrankung. Daneben gibt es eine ganze Reihe angeborener und erworbener Tubulusanomalien, die zu einer Polyurie führen und sekundär eine allgemeine Entwässerung hervorrufen können (Kaliummangel, Hyperkalzämie verschiedener Genese, Fanconi-Syndrom etc.) [43].

Enterale Wasserverluste infolge Erbrechens oder Diarrhö können in verhältnismäßig kurzer Zeit eine klinisch bedrohliche Exsikkose mit allen Folgen eines hypovolämischen Schocks hervorrufen. Hierher gehören praktisch alle akuten und chronisch entzündlichen Erkrankungen im Magen-Darm-Bereich, die Magenausgangsstenose, das Schwangerschaftserbrechen, die

Sprue, chronische Kolitiden verschiedener Ätiologie, Pankreasadenome mit enteralen Flüssigkeitsverlusten (Verner-Morrison-Syndrom), selten die chologen entstandenen Diarrhöen, der Morbus Whipple und das villöse Adenom im Rectum-Sigmoid-Bereich, ferner die urämische Gastritis bzw. Enterokolitis und der Laxanzienabusus.
Nicht zu unterschätzen sind die durch profuse Schweißausbrüche (z. B. bei Entfieberung, körperlicher Arbeit, unter Hitzeeinwirkung) und die auf dem Atemwege bei Tachypnoe bzw. Hyperpnoe im Verlauf hochfieberhafter Erkrankungen oft unmerklich auftretenden Wasserverluste.
Häufig treffen mehrere ätiologische Momente zusammen und forcieren einen ohnehin bestehenden hypovolämischen Zustand mit allen seinen Auswirkungen.
In diesem Zusammenhang muß auf die Notwendigkeit einer adäquaten Substitution von vorausgegangenen Flüssigkeits- und Elektrolytenverlusten vor operativen Eingriffen hingewiesen werden.

9.2.2 Kardiogener Schock

Ein perakutes Kreislaufversagen mit plötzlich auftretender Bewußtlosigkeit (Synkope, synkopale Anfälle) kann verursacht sein durch einen akuten Herzstillstand (z. B. präautomatische Pause beim totalen AV-Block), durch eine extreme Verlangsamung der Herzschlagfolge (z. B. beim Karotissinussyndrom), durch plötzliche Verlegung der Hauptstrombahn (z. B. bei massiver Lungenembolie, beim seltenen Vorhofmyxom), durch ein unzureichendes Herzminutenvolumen während körperlicher Belastung (z. B. bei hochgradiger Aortenstenose) oder beim Stehen (z. B. infolge orthostatischer Fehlregulation; s. Übersicht S. 550).
Häufigste Ursachen eines kardiogenen Schocks sind bedrohliche Herzrhythmusstörungen verschiedener Ätiologie (s. Kap. 8), ferner ein akutes Myokardversagen, z. B. im Verlauf eines Myokardinfarkts (in etwa 15–20% der Fälle), im Gefolge einer Myokarditis oder unter der Einwirkung eines akuten Sauerstoffmangels bzw. negativ-inotroper Substanzen (z. B. β-Rezeptorenblocker, Barbiturate, Antiarrhythmika etc.) und im Terminalstadium chronischer Herzerkrankungen (z. B. angeborene und erworbene Herzklappenfehler, Kardiomyopathien). Bedrohliche Zustände von akutem Herzversagen treten beim Hämoperikard (z. B. Stichverletzungen des Herzens, Thoraxtrauma) und eher protrahiert bei tamponierender Perikarditis in Erscheinung.
Häufig wirken mehrere nosologische Faktoren gleichzeitig auf das Herz ein, und zwar oft in dem Sinne, daß eine akute Noxe (z. B. eine akute Hypoxämie) auf eine schon vorbestehende Funktionseinschränkung des Herzmuskels (z. B. Hypertrophie mit Dilatation) trifft.

9.2.3 Septischer Schock

Der septische Schock ist eine gefürchtete Komplikation von lokalen oder Allgemeininfektionen durch grampositive und gramnegative Bakterien, durch polymikrobielle wie auch mykotische Infektionen. Führende Erreger sind Escherichia Coli, Klebsiella, Bacterioides, Aerobacter aerogenes, Pseudomonas aeruginosa (Pyozyaneus), Proteus, Salmonellen, coliforme Keime und grampositive Bakterien (Enterokokken, hämolysierende Streptokokken), Anaerobier und Pilze. Bei etwa 20% der Patienten mit gramnegativer Bakteriämie muß mit der Komplikation eines septischen Schocks gerechnet werden. Typische Vorerkrankungen bzw. ätiologische Faktoren einer Sepsis (Krankheitsbild mit toxischen Allgemeinsymptomen und Funktionseinschränkungen vitaler Organe) sind u. a. Infektionen des Urogenitaltrakts, der Gallenwege und des Respirationstrakts, entzündliche Veränderungen an Herzklappen, Agranulozytose, eitrige Tonsillitis sowie Haut- und Schleimhautläsionen mit sekundärer Thrombophlebitis und Lymphangitis, Dekubitus, operative Eingriffe, invasives Monitoring und i. v.-Ernährung sowie immunsuppressive Maßnahmen. Bei Sepsis ohne Schock beträgt die Letalität 20% [36a]. Geht die Sepsis in einen septischen Schock mit Multiorganversagen über, so beträgt die Letalität bis zu 90%. Ursachen der steigenden Anzahl von Patienten mit Sepsis und septischem Schock sind:

1. die größere Zahl stationär behandelter alter, geschwächter bzw. immundefizienter Patienten;
2. die höhere Rate ausgedehnter chirurgischer Eingriffe,
3. die steigende Anzahl invasiver diagnostischer und therapeutischer Verfahren und
4. der Selektionsdruck auf die Erreger durch die Antibiotikaprophylaxe und/oder -therapie.

9.2.4 Syndrom des toxischen Schocks

Beim toxischen Schocksyndrom handelt es sich ebenfalls um eine akute Erkrankung mit Fieber, Hypotonie und Organversagen. Gleichzeitig bestehen Erbrechen und Diarrhö. Das Syndrom des toxischen Schocks muß von den Formen des septischen Schocks abgegrenzt werden. Akut aufschießendes, polymorphes Exanthem (Bläschenbildung, Perivaskulitis, Petechien) sowie Hypokalzämie bei Hyperkalzitonie sind für dieses Syndrom pathognomonisch [57]. Es wurde zunächst bei Kindern, später bei Frauen beschrieben, die während der Menstruation Tampons anwenden. Die Menstruation wirkt, besonders bei Anwendung von Tampons, prädisponierend, jedoch tritt das toxische Schocksyndrom auch beim Mann, bei Behandlung mit Steroiden, Zytostatika, Immunsuppressiva, Antibiotika und Anwendung invasiver Techniken, bei Verwendung von Nasentampons sowie bei verschiedenen Begleiter-

krankungen (z. B. Weichteilinfektionen [47 a]) auf. Das Syndrom wird durch mehrere Ektotoxine von Staphylococcus aureus (Typ Phage I) mit Molekulargewichten von 20–24 K Dalton ebenso vom pyrogenen Toxin A aus Streptococcus pyogenes [47 a] ausgelöst. Neben einer Besiedlung der Schleimhäute von Vagina und Zervix durch Staphylococcus aureus können Infektionen von interstitiellem und Hautgewebe (Wunden, tiefe Abszesse) vorliegen. Die Letalität des Syndroms des toxischen Schocks wird mit 3% angegeben. Bei klinischer Verdachtsdiagnose dieses Syndroms ist ein intensives Kreislaufmonitoring mit genauer Volumenkontrolle und antibiotischer Behandlung erforderlich.

9.2.5 Anaphylaktischer Schock

Neben den bisher genannten Schockursachen kommt dem anaphylaktischen Schock besondere klinische Bedeutung zu. Ätiologisch gehören hierher: die Allgemeinreaktionen nach wiederholter Fremdeiweißinjektion (z. B. artfremdes Serum, bei passiver Immunisierung, Ovalbumin), die besondere Verlaufsform der kutanen Anaphylaxie am sensibilisierten Organismus (z. B. Insektengifte), Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel (z. B. Penicillin, Chinidin, jodhaltige Kontrastmittel), die Antigen-Antikörper-Reaktion bei Blutgruppeninkompatibilität (Bluttransfusionszwischenfall), durch inkomplette Autoantikörper hervorgerufene akute Hämolysen (z. B. vom Typ Lederer-Brill) sowie sinngemäß die Kreislaufwirkungen von Histamin und der Leukotriene C_4, D_4, E_4 („slow reacting substance of anaphylaxis".

9.2.6 Andere Schockformen

Zu den selteneren Schockformen zählen Intoxikationen mit Schockfolge (z. B. Barbituratvergiftungen, Narkotika, Tranquilizer), die Kreislaufinsuffizienz im Gefolge zentral-nervöser Läsionen (Hirntrauma, Sonnenstich) und im Verlauf endokriner Krisen (z. B. akute NNR-Insuffizienz, thyreotoxische Krise, Coma diabeticum) und des Fettemboliesyndroms, die Miktionssynkope und der Hustenschlag; ferner Kollapszustände beim Dumpingsyndrom, beim Menière-Syndrom, nach Bauchtraumen, nach Magensaftinhalation, unter Schmerzwirkung bei Wärmestau (Hitzschlag) und allgemeiner Unterkühlung sowie als psychogene Reaktion („Ohnmacht"). Mit dem Begriff „vasal-peripherer Schock" werden jene akuten Zustände von Kreislaufinsuffizienz bezeichnet, deren Ursachen direkt auf die Funktion der peripheren Widerstandsgefäße und auf die Gefäßkapazität einwirken.

9.3 Pathophysiologie

9.3.1 Volumenregulation

Die Volumenregulation des Kreislaufs ist sowohl unter physiologischen Bedingungen als auch unter pathologischen Belastungen darauf ausgerichtet, die Durchblutung der Organe aufrechtzuerhalten und dem Stoffwechselbedarf anzupassen. Sie ist das Ergebnis einer Reihe untergeordneter, aufeinander abgestimmter Einzelfunktionen physikalisch-chemischer, metabolischer, nervaler und hormoneller Natur. Ganz allgemein gesagt, handelt es sich bei diesen Regulationssystemen um Mechanismen, die nach Art eines technischen Regelkreises funktionieren.

Für das Verständnis der biologischen Regelung müssen wir in einem solchen Regelkreis einen Fühler annehmen, der die zu regelnde Größe (z. B. den Blutdruck, die Serumosmolalität oder ein Gefäßvolumen) ständig registriert und seine Ergebnisse an Vermittler (Nerven, Hormone) weitergibt, die sinngemäß auf ein Erfolgsorgan (z. B. Niere, Vasomotorentonus) so lange einwirken, bis die Abweichung der zu regelnden Größe wieder auf den Normwert, d. h. auf die Sollgröße, einpendelt.

Blutvolumen und Gefäßdehnbarkeit

Der Blutkreislauf enthält nur wenige Prozent des gesamten Körperwassers (7,5% Plasmavolumen; Tabelle 9.1); er ist aber die Flüssigkeitsphase mit der größten Konvektion. Die klinisch so bedeutungsvollen Rückwirkungen von Blutvolumenschwankungen auf die Herzmechanik und auf den Lungenkreislauf sind mit den physiologischen Eigenschaften des Venensystems eng verknüpft. So verteilt sich das normale Blutvolumen des Menschen, das rund 5500 ml beträgt, mit nur einem Fünftel auf den arteriellen Windkessel und zu vier Fünftel auf die dehnbaren Kreislaufabschnitte der nichtarteriellen Gefäße. Dabei lagern 25–50% des gesamten Blutvolumens intrathorakal, hauptsächlich in der Lungenstrombahn.

Abweichungen von dieser physiologischen Blutverteilung werden durch einen Lagewechsel (Abb. 9.2, S. 555) durch Anlegen venöser Staubinden, bei Preßatmung, bei Muskelarbeit, nach Aderlaß und unter den hydrostatischen Einflüssen eines Bades hervorgerufen. Sie gehen im wesentlichen zwischen dem Lungenkreislauf und dem venösen Hauptkreislauf vor sich. Ganz im Gegensatz zu früheren Anschauungen funktionieren also nicht die Milz oder andere ausgeschaltete bzw. parallel geschaltete Gefäßabschnitte, sondern die Hauptstrombahn und der Lungenkreislauf als Blutreservoir vor den Ventrikeln.

Man bezeichnet diese Strombahnabschnitte auch als *„Niederdrucksystem"*. Der durchschnittliche Volumenelastizitätskoeffizient E' des Niederdrucksystems beträgt nach Messungen von Gauer und Henry [18, 19]

Tabelle 9.1 Verteilung des Körperwassers im Organismus gesunder junger Erwachsener (Durchschnittswerte)[a]

Verteilungsraum	Körperwasser [ml/kg]	% des Körpergewichts	% des Körperwassers
Gesamtes Körperwasser	600	60,0	100,0
Intrazellulär	330	33,0	55,0
Extrazellulär	270	27,0	45,0
Intravaskulär (Plasmavolumen)	45	4,5	7,5
Interstitiell Lymphe[b]	120	12,0	20,0
Bindegewebe Knorpel[c]	45	4,5	7,5
Knochen[c]	45	4,5	7,5
Transzellulär[d]	15	1,5	2,5

[a] Modifiziert nach Edelman u. Leibman [16].
[b] Incl. rascher Verteilungsraum dichterer Bindegewebsabschnitte (25%).
[c] Etwa 75% des Bindegewebes und des Knochengewebes werden von Indikatorsubstanzen (z. B. Saccharose) nicht erfaßt.
[d] Durch aktiven Stofftransport der Körperzellen determiniert.

$$E' = \Delta P/\Delta V = 7 cmH_2O/1\,l\ Blut = 7 dyn/cm^5.$$

Aus dem Zusammenwirken von passiver Gefäßdehnbarkeit, aktivem Gefäßwandtonus und Blutvolumen resultieren die mittleren Gefäßdrücke, die u. a. die Hämodynamik der kapillären Endstrombahn, insbesondere den Flüssigkeitsaustausch zwischen Blutbahn und Interstitium, determinieren. So wirken sich Schwankungen des zentralen Venendrucks proportional auf die Kapillardrücke und hierdurch auf den Flüssigkeitsaustritt durch die Kapillarwände in das Interstitium aus.

Auch die neueren Untersuchungsergebnisse an den Kapillaren des Säugetierskelettmuskels haben die klassische Starling-Hypothese bestätigen können, wonach die Geschwindigkeit der Flüssigkeitsbewegung durch die Kapillarwände der Differenz zwischen mittlerem kapillarhydrostatischem Druck und plasmakolloidosmotischem Druck proportional ist. Dabei erfolgt der Stoffdurchgang von Wasser und Elektrolyten durch Poren, die interzellulär durch die Kapillarwand führen, und zwar auf dem Wege der Diffusion, der Ultrafiltration und der Osmose. Die Porenstruktur der Kapillarmembran wirkt bei diesem Flüssigkeitsdurchgang wie ein Molekularsieb, das den Durchtritt von Plasmaalbumin, Globulinen und Hämoglobin behindert oder zumindest extrem verlangsamt [42].

Die Größe des interstitiellen Raumes (20% des Körperwassers) und die Geschwindigkeit der Flüssigkeitsbewegung durch die Kapillarwände bewirken, daß ein Blutverlust von 10% des BV innerhalb von 20 min zu etwa 40% durch einen Einstrom interstitieller Flüssigkeit in die Blutbahn ersetzt wird und daß ein Volumenüberangebot so lange vom extravasalen Raum aufgenommen wird, bis der Volumenüberschuß durch Einsetzen weiterer volumenregulierender Systeme renal ausgeschieden wird.

Die Hypovolämiereaktion der Niere

Wichtigstes Erfolgsorgan der Volumenregulation des Organismus ist die Niere. Schon bei einer verhältnismäßig geringen Verminderung des Blutvolumens, des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens (z. B. nach Salzentzug) oder bei einer Umverteilung des Blutes aus den oberen in die unteren Körperregionen (im Stehversuch, bei Überdruckatmung und bei venöser Stauung) nehmen - zusammen mit der gleichzeitigen Verminderung des Herzminutenvolumens - auch die Nierendurchblutung, die Glomerulumfiltration und die Natrium-, Chlorid- und Kaliumclearance ab. Gewöhnlich sind dabei die Filtrationsfraktion und im Gegensatz zur Schockniere auch der osmotische U/P-Wert erhöht (maximal 4,0).

Die verminderte Filtrationsgröße ist aber nicht die einzige Ursache der auf eine Einsparung von Wasser und Elektrolyten gerichteten Hypovolämiereaktion der Niere. Biologisch bedeutsam sind Funktionsänderungen vornehmlich im proximalen Tubulusabschnitt, die unter der Mitwirkung hormoneller Regulationssysteme die Rückresorption von Natrium und Wasser aktivieren.

Volumenregulation und Osmoregulation

Das Durstexperiment ist ein gutes Beispiel für das Zusammenwirken von Osmoregulation und Volumenregulation. Bei *hypertoner Dehydratation* wird mit steigender Serumosmolalität vermehrt antidiuretisches Hormon (Adiuretin, ADH), ein zyklisches Octapeptid, aus dem Hypophysenhinterlappen ausgeschüttet. Die ADH-Sekretion erfolgt rhythmisch (nach einer Frequenz der „secretory bursts" von -8/min) und wird neben der Serumosmolalität durch Temperatur und Serumnatriumkonzentration und Vorhoffüllung beeinflußt und durch Prostaglandin und Angiotensin stimuliert. Die unter Ruhe-nüchtern-Bedingungen gemessenen ADH-Werte im Plasma betragen um 4pg/ml. Nach 3tägiger Flüssigkeitskarenz kommt es parallel zum Anstieg der Plasmaosmolalität zu einer signifikanten Erhöhung des ADH auf über das Doppelte des Ausgangswerts [53]. Die Anwesenheit von antidiuretischem Hormon erhöht u. a. die Wasserpermeabilität der distalen Tubulusepithelien, und zwar ganz analog zu den Verhältnissen an der Froschhaut und an der Krötenblase [54].

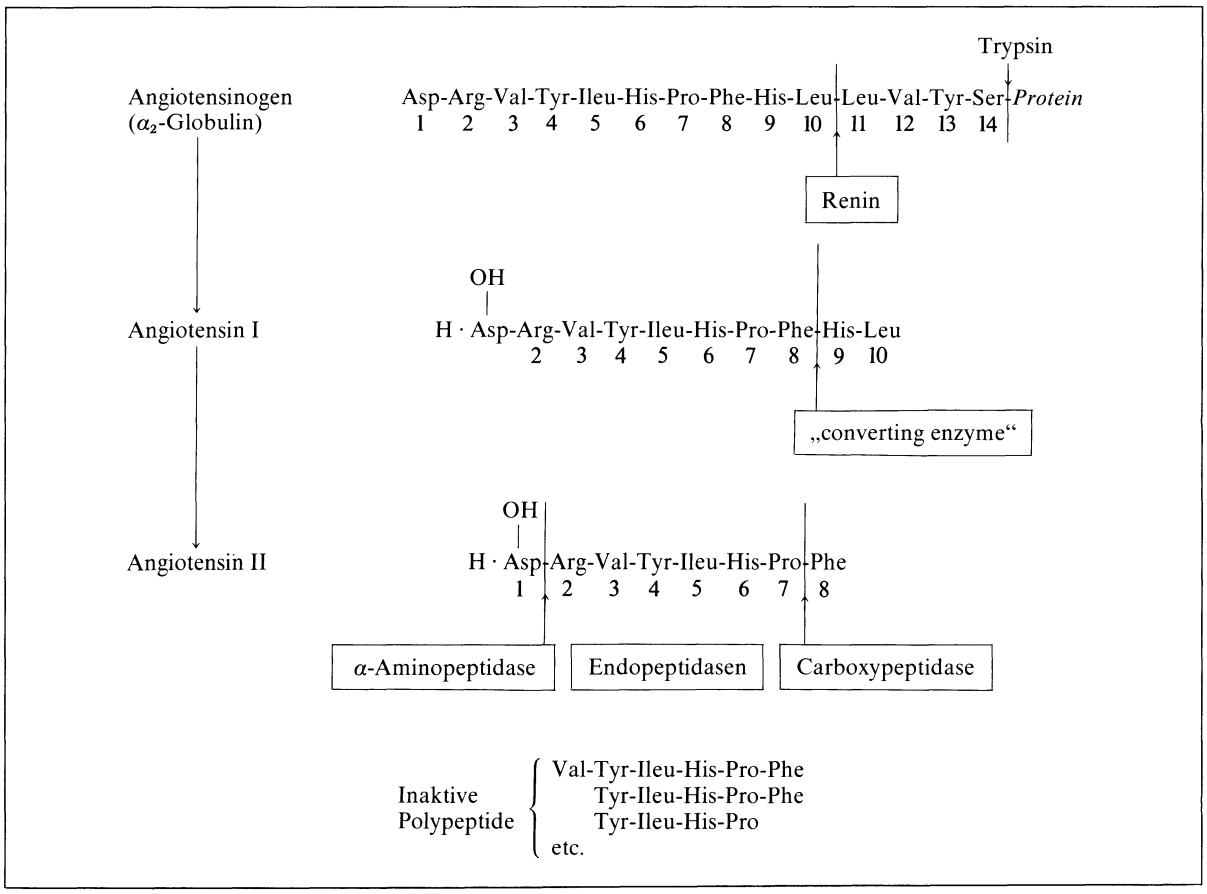


Abb. 9.1. Reaktionsablauf im Renin-Angiotensin-System

Renin-Angiotensin-Aldosteron

Aus experimentellen Daten geht hervor, daß eine Verminderung der Nierendurchblutung oder ein allgemeiner Natriummangel die Bildung und Freisetzung von Renin in den juxtaglomerulären Zellen stimuliert. Renin setzt das Decapeptid Angiotensin I frei (s. Abb. 9.1), das durch ein „converting enzyme" in das Octapeptid Angiotensin II umgewandelt wird. Angiotensin II wirkt auf die Nebennierenrinde und stimuliert spezifisch die Aldosteronsekretion in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde (Normalwert: 50–250 fg/Tag).

Demzufolge beobachten wir bei einer Verminderung des intravasalen Volumens durch einen Aderlaß, des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens beim chronischen Salzentzug und bei Veränderungen der Blutverteilung im Stehversuch oder bei venöser Stauung eine durch Renin und Angiotensin vermittelte regelhafte Steigerung der Sekretionsrate von Aldosteron und eine gesteigerte Aldosteronausscheidung im Urin (Abb. 9.2). In zahlreichen Untersuchungen konnte eine Korrelation zwischen einer gesteigerten tubulären Natriumrückresorption sowohl bei Hypovolämie als auch bei der akuten wie chronischen Herzinsuffizienz nachgewiesen werden [10]. Umgekehrt liefert die diuretische Wirkung des Aldosteronantagonisten Spironolacton (Aldacton, Osyrol) bei gesunden Versuchspersonen unter Salzentzug einen Beweis dafür, daß Aldosteron an der volumenregulatorischen Antidiurese partizipiert; und zwar fördert Aldosteron am Einzelnephron sowohl im proximalen als auch im distalen Konvolut des adrenalektomierten Tieres den transtubulären Nettotransport von NaCl und Wasser. Neben Aldosteron wirken auch andere Hormone mit mineralokortikoider Aktivität (z. B. Cortisol) in dieser Weise ein.

Die bei Vorhofdehnung (Erhöhung des venösen Angebotes) beobachtete Steigerung der Wasser- und Natriumausscheidung durch die Niere wurde von Gauer und Henry [19] als Folge einer reflektorisch ausgelösten Verminderung der Ausschüttung von ADH interpretiert.

Antinatriuretischer Faktor [3]

Die Vorhöfe und z. T. auch die Kammern des Säugetierherzens sind Ort der Synthese und Freisetzung des atrialen natriuretischen Faktors (ANF). Dieses Peptid-

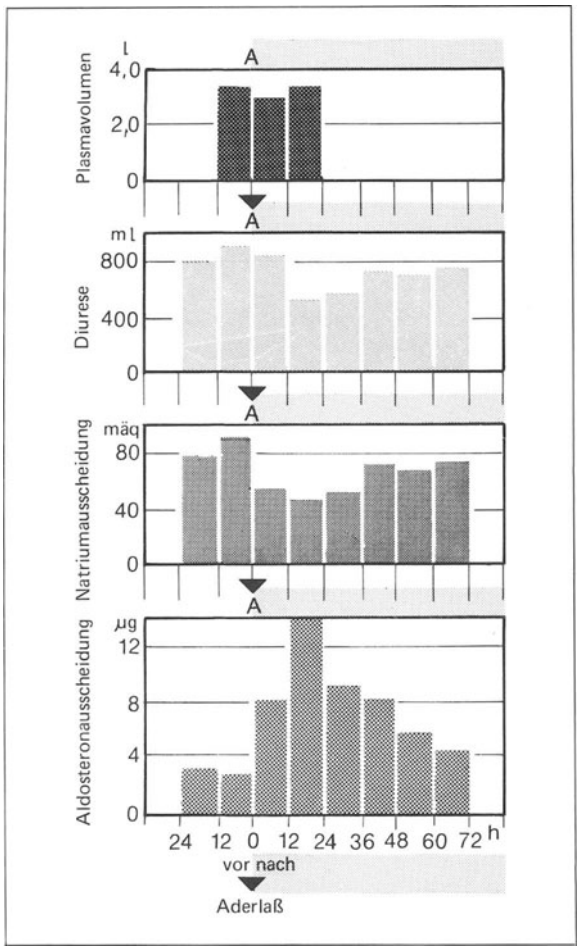


Abb. 9.2. Natrium-, Aldosteron- und Wasserausscheidung vor und nach Aderlaß [61]

hormon ist ein Gegenspieler des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und anderer volumenretinierender und vasokonstriktiver Mechanismen. Synthese und Freisetzung des ANF werden wahrscheinlich über Dehnungsrezeptoren im Niederdrucksystem gesteuert. Einflüsse auf der autoregulatorischen Ebene, z. B. durch den endothelialen Vasokonstriktor Endothelin, durch neuronale, neurohumorale und endokrine Steuerungselemente (Sympathikus, Neuropeptid Y, Kalzitonin-gene-related-Peptide, Opioide, Angiotensin, Vasopressin) konstituieren komplexe Regelkreise. Trotz überzeugender pharmakologischer Effekte des ANF ist dessen physiologische Bedeutung noch nicht definiert. Spezifische Rezeptoren, die überwiegend via Aktivierung einer Guanylatzyklase die biologischen Effekte des ANF vermitteln, werden an verschiedenen Organen gefunden, ihrer Verteilung entsprechen die unterschiedlichen Effekte des ANF: Gefäßsystem – Vasodilatation, Extravasation. Niere – Diurese, Natriurese, Abnahme der Reninsekretion. Nebenniere – verminderte Synthese und Freisetzung von Aldosteron, von Noradrenalin. Neurohypophyse – verminderte Freisetzung von Vasopressin.

Ergänzt wird das *atriale ANF-System* durch das *extraatriale ANF-System,* z. B. im ZNS: Auch hier vermindert der ANF als Gegenspieler des Angiotensins das Durstgefühl, die Salzaufnahme und die sympathische Nervenaktivität. Die Funktion des ANF in anderen Organen ist weniger gut untersucht. Im Mittelpunkt des Interesses stehen z. Z. die klinischen Anwendungen des ANF, z. B. die vasodilatierende Wirkung bei Herzinsuffizienten, der renoprotektive Effekt beim akuten Nierenversagen und mögliche synergistische Effekte mit exogenen Diuretika [3].

Andere Regulationssysteme

Neuere Arbeiten beschäftigen sich mit der Rolle des renalen *Prostaglandinsystems* in der Regulation der Kochsalz- und Wasserhomöostase. So ruft eine chronische Natriumchloridbelastung in der Kaninchenniere eine Hemmung der Prostaglandinsynthese und damit eine Verminderung des vasodilatatorisch wirkenden PGE_2 zugunsten des reninsupprimierenden $PGF_{2\alpha}$ hervor. Schlüsselenzym dieser NaCl-abhängigen Regulation ist die PGE_2-9-Ketoreduktase. – Umgekehrt führt eine negative Natriumbelastung zu einer Steigerung der Prostaglandinsynthese und zu einer Hemmung der PGE_2-9-Ketoreduktasereaktivität. Hierbei kommt es durch das relative Überwiegen der Prostaglandin-Endoperoxid-Bildung bzw. durch den relativen Mangel an $PGF_{2\alpha}$ zu einer Aktivierung des natriumkonservierenden Renin-Angiotensin-Systems.

Neben den neurogenen Regulationsmechanismen (einschließlich der *Barorezeptoren*) kommt der gesteigerten *Katecholaminsekretion* eine große Bedeutung in der Kompensation intravasaler Volumenverluste zu, wobei eine im weiteren Schockverlauf hinzutretende metabolische Azidose geeignet ist, die Freisetzung von Noradrenalin und Adrenalin zusätzlich zu stimulieren. Die Volumenregulation des Organismus läßt sich demzufolge als ein Regelsystem mit negativer Rückkopplung auffassen (Abb. 9.3) und zielt darauf ab, den Flüssigkeitsbestand des Organismus gegenüber den wechselnden Belastungen des Außenmilieus konstant zu halten. Zum anderen wird hierdurch die biologisch bedeutsame Verknüpfung zwischen venösem Angebot an beide Ventrikel und Herzminutenvolumen und damit eine optimale Organdurchblutung sichergestellt.

9.3.2 Hämodynamik

Einschränkung der Myokardfunktion

Beim kardiogenen Schock infolge akuten Myokardversagens sinkt bei der Mehrzahl der Patienten das Schlagvolumen und trotz gesteigerter Herzfrequenz auch das Herzminutenvolumen ab.

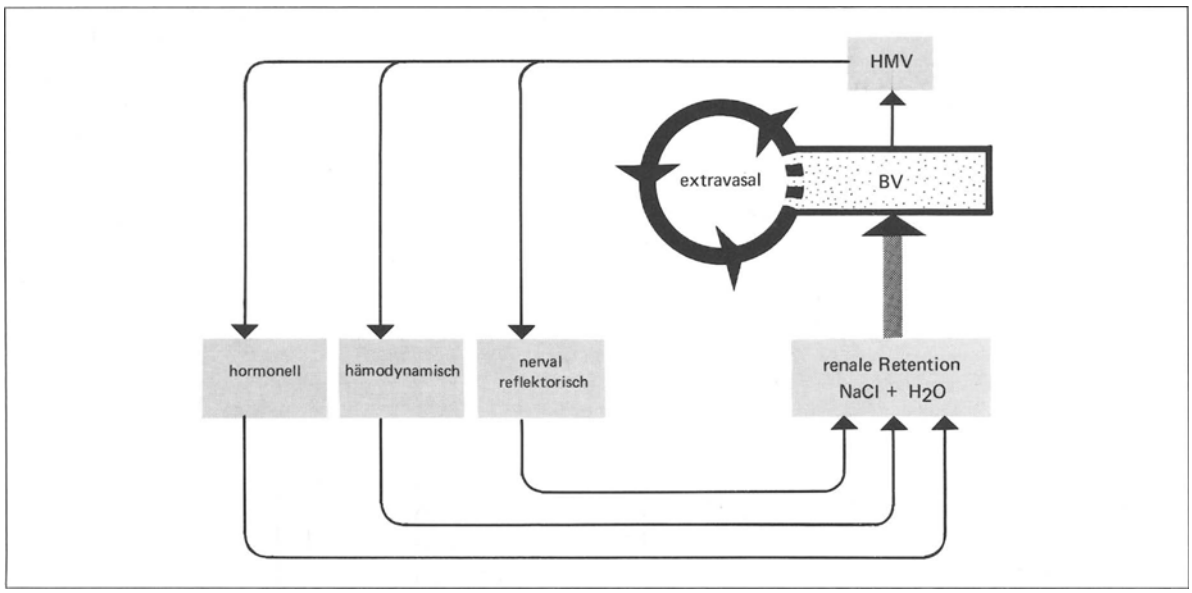


Abb. 9.3. Die Volumenregulation des Organismus, dargestellt als Regelkreis mit negativer Rückkopplung [43]

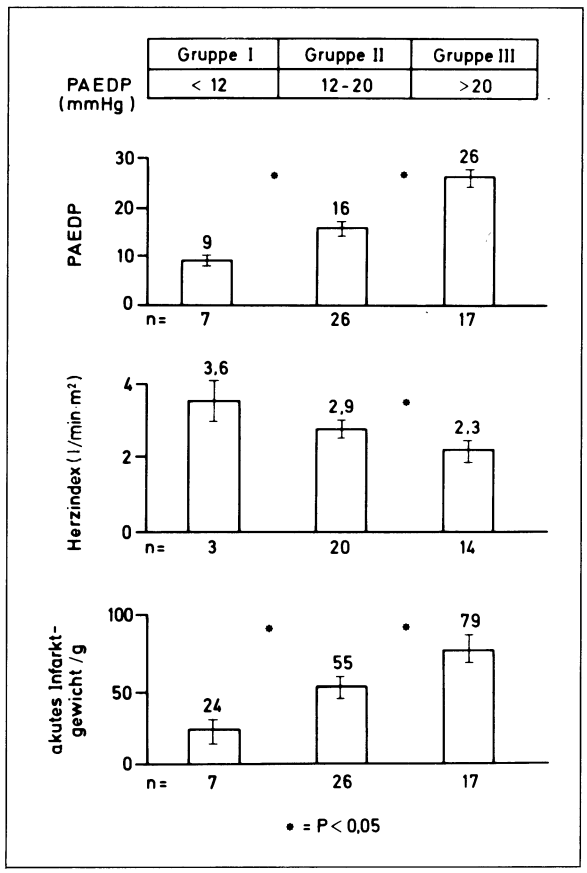


Abb. 9.4. Beziehung zwischen akutem Infarktgewicht und Hämodynamik des linken Ventrikels. *PAEDP* enddiastolischer Pulmonalarteriendruck [7]

Der Versuch einer Einteilung nach Schweregraden folgt klinischen, röntgenologischen und hämodynamischen Kriterien.

Als *kritischer Herzauswurf* gelten Indexwerte größenordnungsmäßig unter 1,75 l/min pro m^2 mit gleichzeitiger Erhöhung des enddiastolischen linken Ventrikeldrucks über 17 mm Hg. Gleichzeitig sind die Lungengefäßdrücke erhöht, die systolische Druckanstiegsgeschwindigkeit (dp/dt_{max}) vermindert, die Kreislaufzeit verlängert, die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz erhöht, das Plasmavolumen vermindert und der zentrale Venendruck erhöht.

Beim akuten Myokardinfarkt stehen *regionale Kontraktionsstörungen* im Vordergrund des Geschehens, ferner Herzrhythmusstörungen, eine akute Mitralinsuffizienz (Papillarmuskeldysfunktion oder Papillarmuskelabriß), die Septumruptur, thromboembolische Komplikationen, seltener eine Hypovolämie.

Zwischen dem Ausmaß des akinetischen Segmentes, der Dehnbarkeitsminderung und Abnahme der Austreibungsfraktion des gesamten Ventrikels und der segmentalen Kontraktilitätsminderung bestehen regelhafte Beziehungen, die die Pumpfunktion im weiteren klinischen Verlauf determinieren. Mit der Größe des (enzymatisch) ermittelten Infarktgewichtes nehmen die enddiastolischen Füllungsdrücke zu und der Herzauswurf ab (Abb. 9.4). Fälle mit kardiogenem Schock weisen im Durchschnitt ein fast doppelt so großes Infarktgewicht auf wie solche ohne kardiogenen Schock. Eine Infarktgröße von etwa 40% des linksventrikulären Gewichts bedroht die Kammerfunktion als Ganzes [1] (s. Kap. 6).

Die akute septische Kardiomyopathie ist charakterisiert durch eine niedrige Auswurffraktion, durch eine

Dilatation des linken Ventrikels, durch eine anomal verminderte Compliance des linken Ventrikels und durch eine Abnahme der Kontraktilität [16a].
Die Beeinträchtigung der Myokardfunktion ist ein bestimmender Faktor für die hohe Letalität bei Sepsis und septischem Schock. Im einzelnen müssen folgende pathogenetische Faktoren erörtert werden:

1) Direkte Wirkungen von Bakterientoxinen und Sepsismediatoren auf die Herzmuskelzelle: Experimentelle Untersuchungen belegen für Pseudomonas Exotoxin A, Sauerstoffradikale, Tumornekrosefaktor (TNF) und einen kardiodepressiven Schockfaktor (CDF) eine Beeinträchtigung der Kontraktilität von Herzmuskelzellen [57a, 64, 65, 66].
2) Toxisch bzw. hypoxisch vermittelter biochemischer Defekt des Adenylatzyklasesystems der Herzmuskelzelle mit Verminderung der Effekte cAMP-abhängiger positiv-inotroper Substanzen: Am menschlichen Myokard kommt es in Abhängigkeit vom Schweregrad der Herzinsuffizienz zu einer Abnahme der kardialen β-Adrenozeptoren und einer Abnahme der positiv-inotropen Wirksamkeit des β-Adrenozeptoragonisten Dobutamin; ferner zu einer Abnahme der positiv-inotropen Wirkung des Phosphodiesterasehemmstoffes Isobutylmethylxanthin (IBMX). Da auch die Wirksamkeit von IBMX vermindert war, wurden die Guanin-Nukleotid-bindenden Proteine näher charakterisiert. Das inhibitorische Guanin-Nukleotid-bindende Protein G_i war bei der Herzinsuffizienz um 37% vermehrt. Das stimulatorische Guanin-Nukleotid-bindende Protein (G_s) war dagegen unverändert. Aus diesen Untersuchungen muß geschlossen werden, daß es bei Herzinsuffizienz zu einer Abnahme kardialer β-Adrenozeptoren und einer Abnahme der positiv-inotropen Wirkung von β-Adrenozeptoragonisten und Phosphodiesterasehemmstoffen kommt. Ein vermehrter Gehalt von G_i trägt möglicherweise zur verminderten Wirksamkeit cAMP-abhängiger positiv-inotroper Substanzen bei [9, 16a].
3) Unabhängig von der Vasodilatation und einer erhöhten TNF-Aktivität im hyperdynamen Stadium eines Endotoxinschocks bewirkt Endotoxin eine direkte Depression der Myokardfunktion [47b].

Beim *hypovolämischen Schock* ist die Verminderung des Herzschlag- und -minutenvolumens mit einer Verminderung der Lungengefäßdrücke und des zentralen Venendrucks vergesellschaftet. Allerdings besteht zwischen Blutvolumen und Zentralvenendruck keine strenge Korrelation.
Als schockfördernd gelten ganz allgemein jene Störfaktoren, die eine Verminderung der kapillären, speziell der koronaren Sauerstoffzufuhr bewirken (Hypotension, vermindertes HMV und *SV*, Herzrhythmusstörungen, s. unten, arterielle Hypoxämie, Anämie), den Sauerstoffverbrauch des Herzens und der übrigen Organe steigern (Tachykardie, arterielle Drucksteigerung, Herzdilatation, Fieber) oder direkt die Kontraktilität des Herzmuskels herabsetzen (β-Rezeptorenblocker, Reserpin, Pethidin, Morphin, Barbiturate, Azidose, Hyperkaliämie, Endotoxin, „myocardial depressant factor" u. a.). Ferner sind renal retinierte Stoffwechselendprodukte im Verlauf eines akuten Nierenversagens, bakterielle Toxine und alle jene Faktoren, die eine intravasale Gerinnung auslösen und begünstigen (s. unten), in Rechnung zu stellen.
Bei *Herzrhythmusstörungen* werden die kritischen Frequenzgrenzen, Auswurffraktion und Herzzeitvolumen von folgenden Faktoren beeinflußt:

- Ausfall an kontraktiler Substanz,
- zeitliche Abstimmung von Vorhof- und Ventrikelsystole,
- Art der Erregungsausbreitung in den Kammern,
- frequenzabhängige Kontraktionsrückstände in der Diastole,
- Häufigkeit und Vorzeitigkeit von Extrasystolen,
- Kontraktilität, Vorlast und Nachlast.

Hämodynamische Veränderungen des arteriellen Kreislaufs

Die *hämodynamischen Veränderungen des arteriellen Kreislaufs* folgen im Schock keinem einheitlichen Muster, Prototyp ist die arterielle Hypotonie mit vermindertem Herzauswurf, mit gesteigertem arteriolärem Widerstand und gedrosselter Organdurchblutung. Für eine erfolgreiche Schocktherapie ist aber von Bedeutung, daß unter bestimmten Bedingungen aus gleicher Ursache auch andere (in ihrer Entstehungsweise noch nicht genügend geklärte) Befundkonstellationen beobachtet werden:

- Hypotonie mit erniedrigtem HMV und SV, aber nur geringer Erhöhung des peripheren Widerstandes und mit normaler Herzfrequenz (z. B. kardiogener Schock, späte Phase des septischen Schocks);
- Hypotonie mit normalem HMV und SV, erniedrigtem peripherem Widerstand und normaler Frequenz (z. B. bei gleichzeitiger Temperatursteigerung, im anaphylaktischen Schock, bei neurogenen Schockformen, in der frühen Phase des septischen Schocks: „warme hypotone Tachykardie" [58];
- Hypotonie mit normalem oder erniedrigtem HMV, erhöhtem SV, erniedrigtem peripherem Widerstand und ausgeprägter Bradykardie.

Sympathikoadrenerge Reaktion

Ein akuter Abfall des Herzminutenvolumens löst reflektorisch über die Barorezeptoren in Karotissinus und Aortenbogen die sympathikoadrenerge Reaktion aus. Der Grad der sympathischen Stimulation korreliert positiv mit dem Abfall des arteriellen Blutdrucks bzw. dem Ausmaß des Blutverlustes. Die sympathikoadrenerge Reaktion besteht in einer massiven Steige-

rung des Sympathikotonus, in postganglionärer Freisetzung von Katecholaminen und Steigerung der Hormonsekretion aus Nebennierenrinde und Nebennierenmark.

Klinische Symptome:
- Tachykardie. Aufgrund des β-Effekts des freigesetzten Adrenalins überwiegen positiv-inotrope Einflüsse, die myokardiale Kontraktilität wird zunächst gesteigert, vermindert sich jedoch bei anhaltender Hypovolämie, Hypotonie und bei Abfall der Koronardurchblutung.
- Tachypnoe und Hyperventilation. Die hiermit verbundene Erhöhung der Atemarbeit steigert den Sauerstoffbedarf. Folgen der Hyperventilation sind respiratorische Alkalose und Hypokapnie.
- Vasokonstriktion. Die Stimulation des sympathischen Systems löst eine generalisierte Vasokonstriktion sowohl der präkapillären Gefäßabschnitte des Widerstandsystems als auch der postkapillären Gefäßabschnitte des Kapazitätssystems im großen und kleinen Kreislauf aus; Folge ist ein Anstieg des peripheren Gesamtströmungswiderstands und eine Stabilisierung des Perfusionsdruckes für die Kreisläufe der vitalen Organe.

Folgen der sympathikoadrenergen Reaktion

Von der generalisierten Vasokonstriktion sind die einzelnen Organe in Abhängigkeit vom Grad ihrer adrenergen Innervation betroffen. Aufgrund der stärksten α-adrenergen Innervation wird die Durchblutung des Splanchnikusgebietes, v. a. der A. mesenterica superior gedrosselt; es folgen Niere, Haut und Muskulatur. Die sympathikoadrenerge Reaktion führt zu einer Umverteilung des reduzierten Herzminutenvolumens zugunsten der lebenswichtigen Organe Herz und Gehirn (Zentralisation des Kreislaufs). Aufgrund der starken Konstriktion der Widerstandsgefäße kann der arterielle Blutdruck trotz Hypovolämie und Abfall des Herzminutenvolumens im Normbereich verbleiben. Der arterielle Blutdruck allein ist daher kein ausreichender Parameter zur Beurteilung der Volumen- und Perfusionsverteilung. Die Auswirkungen der sympathikoadrenergen Reaktion werden durch neurohumorale Veränderungen modifiziert. Die Katecholaminausschüttung hat eine Verstärkung der Vasokonstriktion zur Folge. Die mit den Katecholaminen freigesetzten *Opioidpeptide* (β-Endorphin, Enkephaline) greifen über zentrale und periphere Rezeptoren in die Regulation der Herz- und Kreislauffunktion ein. Die Bedeutung der Opioidpeptide im Schock ist bislang nicht eindeutig geklärt; da jedoch durch den Opioidantagonisten Naloxon bei verschiedenen Schockformen eine positive Wirkung auf Blutdruck und Herzminutenvolumen nachgewiesen werden konnte, wird angenommen, daß Opioidpeptide die initiale Hypotension verstärken. Die Freisetzung von Endorphin kann durch hohe Dosen von Kortikosteroiden verhindert werden; hierauf beruht möglicherweise die von verschiedenen Autoren berichtete günstige Wirkung von Kortikoiden im septischen Schock [33].

9.3.3 Mikrozirkulation

Unter Mikrozirkulation versteht man die Blutgefäße mit Durchmessern $<300\mu$: die terminalen Arteriolen (präkapilläre Widerstandsgefäße), die Kapillaren (Austauschgefäße) und postkapillären Venolen, die initialen Lymphbahnen und das in diesen Gefäßsegmenten enthaltene Blut. Veränderungen des Perfusionsvolumens, des hydrostatischen Druckes, der Oberfläche für den transkapillären Austausch und Änderung der Gefäßpermeabilität beeinflussen sowohl die Versorgung der Gewebezellen mit Sauerstoff und Substraten, als auch die Entsorgung von Stoffwechselmetaboliten.
Als Folge der durch die sympathikoadrenerge Reaktion bewirkten Konstriktion der präkapillären Widerstandsgefäße ändern sich sowohl die lokalen strömungswirksamen Druckgradienten, die lokalen Strömungsgeschwindigkeiten sowie der Gesamtquerschnitt perfundierter Einzelkapillaren. Die Qualität und Quantität der Perfusion der Kapillaren wird entscheidend durch die spontane arterioläre Vasomotion bestimmt, d. h. die rhythmische Kontraktion und Dilatation der präkapillären Arteriolen [23]. Bei Verlust der arteriolären Vasomotion verändert sich die normale Mikroangiodynamik: das Kapillargebiet wird dann sowohl zeitlich als auch räumlich inhomogen perfundiert; damit wird die für den Austausch von Nährstoffen und Metaboliten zur Verfügung stehende Kapillaroberfläche (Permeabilitätsoberflächenprodukt, PS) stark eingeschränkt.
Die Höhe und Verteilung der nutritiven Durchblutung wird jedoch nicht allein vom strömungswirksamen Druck und der Aktivität der präkapillären Arteriolen, sondern auch von den *Fließeigenschaften des Blutes* bestimmt. Der Gesamtgefäßquerschnitt ist innerhalb des Kreislaufs im Bereich der postkapillären Venolen am höchsten. Dementsprechend findet sich hier die niedrigste Strömungsgeschwindigkeit. Da die Fluidität des Blutes von der Strömungsgeschwindigkeit abhängig ist, tritt im Bereich der postkapillären Venolen am frühesten eine Stagnation der Strömung ein, weil bei Unterschreiten kritischer Strömungsgeschwindigkeiten die Erythrozyten aggregieren (Rouleaubildung) und damit gegenüber den Einzelerythrozyten wesentlich ungünstigere Strömungseigenschaften aufweisen. Der Fließwiderstand des Blutes kann daher bei extrem niedriger Fließgeschwindigkeit (Prästase) um ein Vielfaches des Normalwertes ansteigen. Sind lokal Stasen eingetreten, so muß der Druckgradient einen kritischen Wert überschreiten *(Grenzschubspannung),* bevor die Blutströmung wieder in Gang kommt. Diese Grenzschubspannung wird um so höher, je höher die

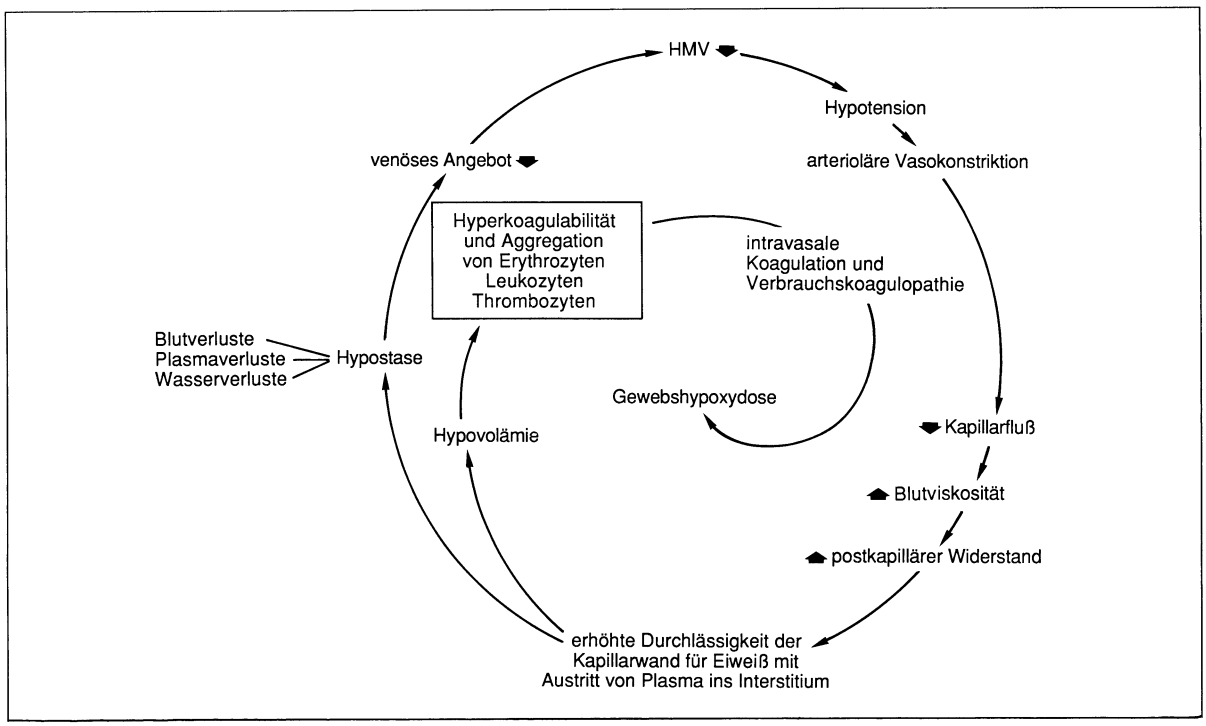


Abb. 9.5. Pathogenese des hypovolämischen Schocks mit besonderer Berücksichtigung der Störungen in der Mikrozirkulation [43]

für die Aggregation der Erythrozyten bestimmenden Faktoren, nämlich Hämatokrit und Fibrinogenkonzentration, sind. In der normalen Mikrozirkulation werden der lokale Perfusionsdruck und der Einstrom in die Kapillaren im wesentlichen durch Veränderung der Gefäßgeometrie und durch die spontane arterioläre Vasomotion geregelt [33]. Der Durchstrom durch die Einzelkapillaren ist von rheologischen Faktoren (Deformierbarkeit des Einzelerythrozyten, Viskosität des Plasmas) abhängig. Der Ausstrom aus den Kapillaren wird durch den Tonus der kleinsten Kapazitätsgefäße, die Aggregationstendenz der Blutzellen und die lokale Grenzschubspannung reguliert. Da sich im Schock alle 3 Perfusionskriterien negativ verändern, resultiert eine Verminderung und eine Umverteilung (Maldistribution) der nutritiven Perfusion.

Schockspezifische Störung der Mikrozirkulation

Die Mikroangiodynamik ändert sich im Schock v. a. dadurch, daß bei anhaltender Hypotension, Hypovolämie, Azidose, Infektion und im septischen Schock die arterioläre Vasomotion ausfällt. Dadurch wird, selbst wenn die Gesamtdurchblutung der Organe noch im Normbereich verblieben sein sollte, deren Blutversorgung inhomogen, das Verhältnis zwischen Blutfluß und der Kapillaroberfläche, welche für den Stoffaustausch zur Verfügung steht, wird stark reduziert (Abb. 9.5).

Die resultierende schockspezifische Mikrozirkulationsstörung ist v. a. durch die Dissoziation der Kapillarperfusion charakterisiert: Kapillarbezirke mit normaler Durchblutung finden sich neben Arealen mit völliger Stase bzw. Mikrogefäßen mit schnell fließendem zellfreiem Plasma. Aufgrund des bei eingeschränkter Kapillaroberfläche verminderten Antransportes von Sauerstoff erfolgt die Umstellung des Zellstoffwechsels auf *Anaerobie* mit vermehrtem Abbau von Substraten und Anfall von sauren Metaboliten. Diese können bei verminderter Gewebsdrainage nicht ausreichend abtransportiert werden und akkumulieren im Gewebe („hidden acidosis"). Je länger der transkapilläre Transport gestört bleibt, desto größer werden die Konzentrationsungleichgewichte zwischen Gewebe und Plasma; aus diesem Grunde können die metabolischen Veränderungen im Gewebe durch Messungen der Konzentration von Ionen, Enzymen oder Metaboliten im Venenblut nicht mehr erfaßt werden. Die zunehmende räumliche *Heterogenität der nutritiven Perfusion* im Schock stellt eine Prädisposition für lokale Ischämie dar und trägt ursächlich zur Organinsuffizienz bei.

Schockspezifische Vasomotion

Die lokale *Gewebsazidose* verändert die Reaktivität der mikrovaskulären Widerstandsgefäße gegenüber den endogenen Katecholaminen und löst dadurch das

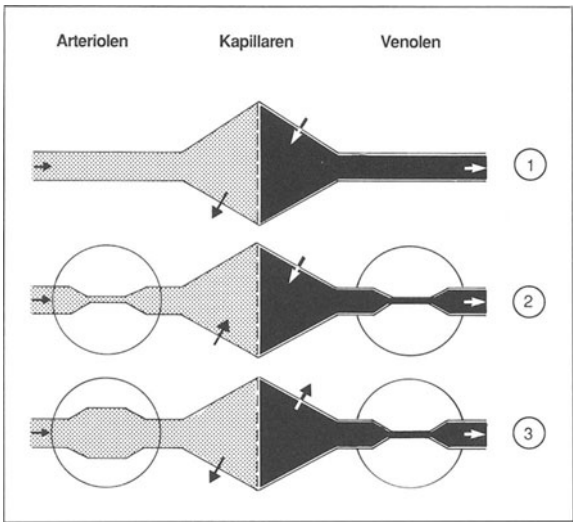


Abb. 9.6. Änderung der Endstrombahn („Schockspezifische Vasomotion"). ① Normalzustand; ② Phase der prä- und postkapillaren Konstriktion; ③ präkapillare Dilatation bei persistierender postkapillarer Konstriktion [30]

Phänomen der sog. schockspezifischen Vasomotion aus: da die präkapillären Gefäßabschnitte gegenüber Katecholaminen refraktär werden, dilatieren sie, während die postkapillären Gefäße konstringiert bleiben. Dies bedeutet ein Abflußhindernis aus dem Kapillargebiet, welches durch die gleichzeitige Verschlechterung der Blutfluidität verstärkt wird (Abb. 9.6). Durch die präkapilläre Dilatation wird zunächst die Behinderung des Einstroms in die Kapillaren aufgehoben. Da jedoch das Ausflußhindernis aus dem Kapillarnetz bestehen bleibt, verschiebt sich das Starling-Gleichgewicht im Sinne einer vermehrten Filtration. Solange die generalisierte Vasokonstriktion überwiegt, ist die Konzentration der Plasmaproteine durch Einstrom eiweißfreier, interstitieller Flüssigkeit vermindert; bei Wiedereröffnung der Präkapillaren trifft daher der hydrostatische Druck auf einen erniedrigten intrakapillären kolloidosmotischen Druck, wodurch der transkapilläre Filtrationsgradient steigt und die Flüssigkeitsverluste zunehmen [30]. Diese *sekundäre Hypovolämie,* verursacht durch die schockspezifische Vasomotion, betrifft v. a. Organe mit hoher Compliance des Interstitiums, z. B. Haut- und Darmgewebe.

Das Ausmaß der sekundären Hypovolämie, d. h. die transkapillären Flüssigkeitsverluste, lassen sich am ehesten durch sequentielle Messungen des Hämatokrit und anhand der resultierenden Hämokonzentration beurteilen. Dagegen ist die Messung der Plasmaproteinkonzentration weniger aussagekräftig, da die Permeabilität der Kapillarmembran direkt oder indirekt durch Mediatoren, Toxine, Hypoxie erhöht sein kann.

Die *Folgen der schockspezifischen Vasomotion* sind:

- hypoxiebedingte Eröffnung des gesamten Kapillarbettes,
- Stagnation der Kapillardurchblutung,
- Sequestrierung von Blut (Pooling),
- massive Verluste von Ionen, Makromolekülen, intravasaler Flüssigkeit ins Interstitium.

Durch die Flüssigkeitsverluste und die resultierende Hämokonzentration wird die Fluidität des Blutes weiter eingeschränkt. Gleichzeitig entwickelt sich ein *interstitielles Ödem,* welches die Kapillardurchströmung beeinträchtigt. Die Störung der Mikrozirkulation im Schock intensiviert sich somit über die schockspezifische Vasomotion und Hämokonzentration im Sinne eines negativen Rückkopplungsmechanismus selbst.

Lokale Ischämie und Reperfusion

Die Inhomogenität der Kapillarperfusion im Schock beruht nicht ausschließlich auf hydrodynamischen Gesetzmäßigkeiten, d. h. Ausschluß zuerst der langen Kapillaren mit dem höheren Strömungswiderstand, sondern auch auf dem Verschluß kürzerer Kapillaren durch Aggregate von Erythrozyten bzw. Thrombozyten. Die räumliche Heterogenität der Kapillarperfusion wird durch die Interaktion zwischen Leukozyten und dem mikrovaskulären Endothel wesentlich mitbestimmt. Gewebetrauma, Entzündung, Endotoxin und Ischämie induzieren, über den Komplementfaktor C5a getriggert, eine Interaktion zwischen polymorphkernigen Granulozyten (PMN) und dem Gefäßendothel; nach Margination kommt es zur Adhärenz der PMN an der Endothelwand (Leukozytensticking), zu Leukostase und zum „Leukozytenplugging" von Mikrogefäßen, verbunden mit Schwellung der Endothelzellen.

Dies bedeutet partielle oder komplette Ischämie von Mikrobezirken im Gewebe *(fokale Ischämie)* mit konsekutiver Schädigung der Zellmembranen und Zellorganellen, Freisetzung mitochondrialer und lysosomaler Enzyme, Verlust extrazellulären Kaliums und Aufnahme von Wasser und Natrium in die Gewebezellen. Diese Veränderungen entwickeln sich – unabhängig von der primären Schockursache – bevorzugt in den Organen mit hoher α-adrenerger Innervation, welche von der Drosselung der Durchblutung und der Mikrozirkulationsstörung am stärksten betroffen sind. Sowohl die Stase in den Kapillaren als auch die Hypoxie von Endothel- und Gewebszellen stimulieren das plasmatische Gerinnungssystem und die Thrombozyten, was zur *Freisetzung thromboplastischer Faktoren* führt.

Pathogenetische Bedeutung erlangt die fokale Ischämie während der Reperfusion, d. h. während der primären Schocktherapie. Die Veränderungen des Gewebes sind nämlich nicht allein durch den Mangel an Sauerstoff während der Ischämiephase, sondern auch durch die Reperfusion und Reoxygenation des ischämischen Gewebes bedingt. Bei der nichtenzymatischen Reduktion von Sauerstoff entstehen *freie Sauer-*

stoffradikale (Superoxidradikal, Hydroxidradikal, Hydroperoxid), welche durch Lipidperoxidation die Aktivierung des Prostaglandinsystems und eine Denaturierung von Zellmembranproteinen bis zur irreversiblen Zellschädigung bewirken (Abb. 9.7). Freie Sauerstoffradikale rufen darüber hinaus eine verstärkte Akkumulation polymorphkerniger Leukozyten hervor, begünstigen das Leukozytensticking sowie über den „respiratory burst" die Bildung weiterer Sauerstoffradikale aus polymorphkernigen Leukozyten (Abb. 9.8). Da die natürlichen Schutzstoffe gegen die Effekte der Sauerstoffradikale (Scavenger-Substanzen, Superoxiddismutase, Glutathion, Peroxidase, Katalase) im Intrazellulärraum nur in geringer Konzentration vorliegen, können sie den als Folge der Reperfusion und Reoxygenation eintretenden Reperfusionsschaden, der durch Endothelläsion, intrazelluläres Ödem und letztlich deletären Einstrom von Kalzium in die Zellen charakterisiert ist, nicht verhindern. Neben der systemischen Endotoxinämie werden daher heute *fokale Ischämie* und *Reperfusionsschaden* als wichtigste pathogenetische Faktoren für die Entwicklung des Multiorganversagens angesehen [34].

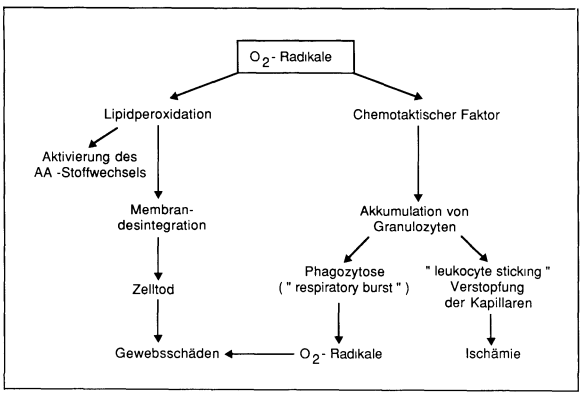


Abb. 9.7. Direkte und indirekte Wirkungen der Sauerstoffradikale [45]

Endotoxinämie

Endotoxin gelangt entweder durch Zerfall von Bakterien im Intravasalraum oder durch Translokation von Bakterien und Endotoxin aus dem primären Infektionsherd oder aus dem Darm in die Blutbahn (Abb. 9.9). Es kann quantitativ im peripheren Blut nachgewiesen werden, sobald die Clearancekapazität des retikuloendothelialen Systems für Endotoxin erschöpft ist („spill-over"). Der quantitative Nachweis von Endotoxin basiert auf dem Limulus-Gel-Bioassay und ist durch den Einsatz chromogener Substrate bezüglich Genauigkeit und Praktikabilität wesentlich verbessert worden, so daß er auch in der Klinik durchführbar ist. Wird Endotoxin im Blut nachgewiesen, so kann von einer beginnenden Septikämie durch gramnegative Bakterien ausgegangen werden; besteht keine Endotoxinämie, ist das Risiko einer Septikämie gering (negativer prädiktiver Wert 99%).

Zum Zeitpunkt einer systemischen Endotoxinämie haben die Endotoxine verschiedene Reaktionen in Gang gesetzt, nämlich die pyrogene Reaktion, die Stimulation der humoralen Immunantwort, die Aktivierung des Gerinnungs-, Komplement- und Kallikrein-Kinin-Systems sowie verschiedene Freisetzungsreaktionen im Gewebe (biogene Amine, Proteasen und Peptide, Eikosanoide), z. T. vermittelt durch die Zytokine Interleukin 1 (IL 1) und Tumornekrosefaktor (TNF) (Abb. 9.9).

IL 1 ist der Sammelbegriff für pyrogene Polypeptide, die durch Endotoxin, Gewebetrauma und Entzündung aus aktivierten polymorphkernigen Granulozyten, Monozyten und Makrophagen freigesetzt werden. Durch Interaktion mit einem Membranrezeptor aktiviert IL 1 die Phospholipase A_2 und bewirkt über den Stoffwechselweg der Arachidonsäure die Freisetzung der

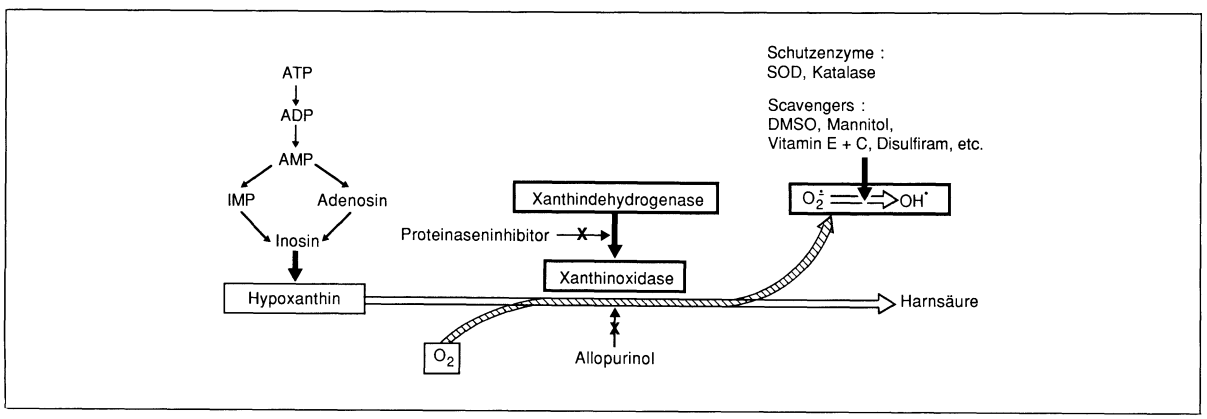


Abb. 9.8. Spezifische Hemmung von Sauerstoffradikalen bzw. Unterbrechung von Stoffwechselvorgängen, die zur Entstehung von O_2-Radikalen führen [44]

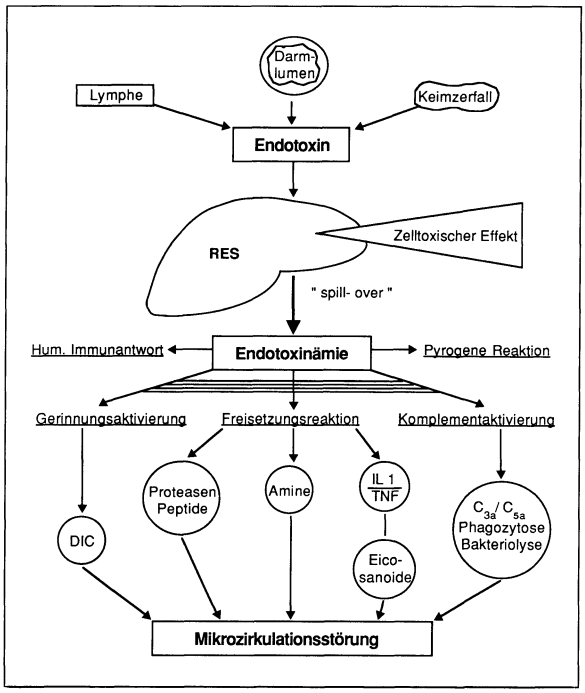


Abb. 9.9. Schematische Darstellung der Quellen von Endotoxin sowie der Entstehung der systemischen Endotoxinämie nach Erschöpfung der Klärungsmechanismen des RES. Das zirkulierende Endotoxin aktiviert humorale und zelluläre Systeme, deren Endprodukte zusammen mit Mediatoren, die aus Makrophagen, Monozyten und Leukozyten freigesetzt werden, eine Störung der Mikrozirkulation hervorrufen [32]

Zyklooxygenaseprodukte Thromboxan und Prostaglandine sowie der Lipoxygenaseprodukte Leukotriene und Hydroperoxide. Das Zytokin TNF hat prinzipiell gleiche Wirkungen wie IL 1 (Ausnahme: keine Degranulierung von basophilen Granulozyten durch TNF; keine Bildung von Superoxid in neutrophilen Granulozyten durch IL 1). Die Zytokine IL 1 und TNF gelangen mit dem Blutstrom in alle Organe und Gewebe, wo sie nach Bindung an Rezeptoren unterschiedliche biologische Reaktionen hervorrufen. Mit ihnen wurden wahrscheinlich diejenigen Mediatoren identifiziert, die für die völlig unterschiedliche Reaktion der einzelnen Organe auf Trauma und Infektion verantwortlich sind. So bewirken IL 1 und TNF Pyrexie und Anorexie (Wirkung am Gehirn); in der Leber die Synthese der Akutphasenproteine sowie gesteigerte Aufnahme von Aminosäuren und Reduktion der Albuminsynthese; im Skelettmuskel Proteolyse und Freisetzung von Aminosäuren; am Pankreas die Sekretion von Insulin; am Knochenmark den Ausstoß neutrophiler Granulozyten; über die Aktivierung von Lymphozyten eine Stimulation des Immunsystems; in den Gelenken, der Synovia und den Fibroblasten eine Aktivierung der Kollagenase. Bei dem bei Sepsis nachgewiesenen Proteolysefaktor handelt es sich wahrscheinlich um ein kleinmolekulares Fragment von IL 1. Die über Zytokine direkt oder indirekt freigesetzten vasoaktiven und zytotoxischen Substanzen, wie Bradykinin, Histamin, Prostaglandine, Leukotriene, plättchenaktivierender Faktor (PAF), aktivierte Komplementfaktoren sowie die aus Granulozyten und Endothelzellen freigesetzten Sauerstoffradikale verursachen eine Schädigung der Endothelbarriere der Gefäßwand und verstärken direkt oder indirekt die schockspezifische Mikrozirkulationsstörung [5].

Von besonderer Bedeutung ist, daß Endotoxin, TNF und IL 1 eine Interaktion der aktivierten Granulozyten mit der Endotheloberfläche auslösen: über spezifische Rezeptoren können aktivierte Granulozyten am Gefäßendothel anhaften und nach transendothelialer Passage in das Gewebe emigrieren. Nach Injektion kleiner Dosen von Endotoxin ist beim Menschen ein massiver Anstieg der TNF-Konzentration im peripheren Blut nachweisbar. Bei Ratte und Maus können durch Injektion von rekombinantem humanem Tumornekrosefaktor (rh-TNF) alle Symptome einer Sepsis und des septischen Schocks mit Hypotension, Tachypnoe, metabolische Azidose, Hämokonzentration und biphasischem Glukoseprofil (initiale Hyperglykämie mit Übergang in Hypoglykämie) beobachtet werden. Die nach Behandlung mit TNF verstorbenen Tiere weisen eine schwere Leukostase in der Lunge, hämorrhagische Nekrosen in Nebenniere und Pankreas sowie tubuläre Nekrosen in der Niere auf. Diese Veränderungen können durch Vorbehandlung mit einem gegen rhTNF gerichteten monoklonalen Antikörper verhindert werden. Da TNF eine starke Degranulation von neutrophilen Granulozyten, die Bildung von freien Radikalen (Superoxidanion, Hydrogenperoxid), eine erhöhte Leukozytenadhärenz und eine Steigerung der Phagozytoseaktivität bewirkt, wird der Interaktion zwischen Granulozyten und Endothelzellen durch Zytokine besondere Bedeutung für die Zell- und Gewebetoxizität von TNF beigemessen. Durch passive Immunisation mit Anti-TNF-Antikörpern konnten sowohl Mäuse und Baboons vor letalen Dosen von Endotoxin bzw. Escherichia coli geschützt werden. TNF wirkt synergistisch mit IL 1 und γ-Interferon, durch diesen Synergismus können die bereits durch die initiale schockspezifische Mikrozirkulationsstörung entstandenen fokalen Ischämieherde verstärkt werden; fokale Ischämie und Zytokine erscheinen daher heute als entscheidende pathogenetische Faktoren für die Entwicklung des *Multiorganversagens* [34].

Bei Endotoxinämie können 2 unterschiedliche hämodynamische Stadien beobachtet werden:
- hyperdyname Endotoxinämie (hyperdynames Stadium des septischen Schocks),
- hypodyname Endotoxinämie (hypodynames Stadium des septischen Schocks).

Die hyperdyname Endotoxinämie ist gekennzeichnet durch ein normales oder erhöhtes Herzminutenvolumen bei niederem peripherem Gesamtströmungswiderstand und verminderter Sauerstoffextraktion aus

dem Blut, kenntlich an der hohen Sauerstoffsättigung des zentral-venösen Bluts. Neuere Untersuchungen haben gezeigt, daß bei hyperdynamer Endotoxinämie trotz des hohen Herzminutenvolumens und einer normalen bzw. übernormalen Sauerstofftransportkapazität Hypoxie und metabolische Azidose bestehen [6]. Diese hyperdyname Kreislaufreaktion wird als Mechanismus zur Kompensation der hypoxie- und endotoxinbedingten Zelldysfunktion interpretiert. Die Hypoxie entsteht - bei ausreichendem Sauerstofftransport - als Folge einer Umverteilung der Kapillardurchblutung innerhalb der einzelnen Organe, obwohl die Gesamtdurchblutung im oder über dem Normbereich liegt. Die Fehlverteilung der Durchblutung innerhalb der Organe resultiert dabei aus der Dissoziation der Kapillardurchströmung und der vermehrten Perfusion funktioneller arteriovenöser Shunts. Gleichzeitig bestehen aufgrund des Mangels von 2,3-DPG in den Erythrozyten eine erhöhte Affinität des Hämoglobins für Sauerstoff sowie eine Störung der oxidativen Phosphorylierung und Aktivierung der Adenylatzyklase mit Steigerung der Glykolyse und Laktatazidose. Bereits nach kurzfristiger, systemischer Endotoxinämie können im Tierversuch licht- und elektronenmikroskopisch massive Veränderungen in der Endstrombahn, am Endothel sowie an der Membran und den Organellen von Gewebezellen nachgewiesen werden [34].

Hyperdynamer septischer Schock

Der septische Schock beginnt typischerweise mit einem hyperdynamen (hyperzirkulatorischen) Stadium, das nach Stunden oder Tagen in das prognostisch äußerst ungünstige hypodyname Stadium übergeht. Die hyperdyname Kreislaufreaktion ist durch die Endotoxinämie ausgelöst. Die erste faßbare Reaktion des Endotoxins ist eine massive Erhöhung des pulmonalen Strömungswiderstands bei erhöhtem, wenngleich funktionell inadäquatem Herzminutenvolumen und niederem peripherem Strömungswiderstand [16a], welchem eine Akkumulation von Leukozyten und Thrombozyten in den Lungenkapillaren und die Wirkung von Mediatoren (Histamin, 5-Hydroxytryptamin, $PGF_{2\alpha}$, Thromboxan A_2 und B_2) auf die pulmonalen Widerstandsgefäße zugrunde liegt. Die typischen klinischen Symptome sind Hyperventilation, Tachykardie, Fieber, Hypotonie, erniedrigter peripherer Strömungswiderstand, Laktazidose, Thrombopenie und Leukopenie; im Gegensatz zum hypovolämischen Schock haben diese Patienten eine erhöhte Hautdurchblutung, die Haut ist rosig und warm; diese von der Zentralisation des Kreislaufs unterschiedliche Verteilung des Herzminutenvolumens äußert sich auch darin, daß keine Oligurie bzw. Anurie bestehen muß.
Die für den septischen Schock charakteristische Hyperzirkulation findet sich nicht nur bei gramnegativer, sondern auch bei grampositiver und bei der Pilz-Sepsis. Bei allen diesen Sepsisformen werden im peripheren Skelettmuskelgewebe von Patienten deutlich erhöhte Sauerstoffpartialdrucke gemessen, im Gegensatz zu Patienten im kardiogenen Schock (erniedrigte Werte) und zu Patienten mit Fieber ohne Sepsis mit Werten im Normbereich [63]. Die hohen Gewebssauerstoffdrucke bei Patienten mit septischem Schock sprechen gegen eine primäre Störung des Sauerstoffantransportes zum Gewebe, sondern für eine Störung der Sauerstoffverwertung. Hierfür kommt eine Sauerstoffdiffusionsstörung vom Interstitium in die Zellen oder eine zelluläre Sauerstoffverwertungsstörung als Erklärung in Frage.

Hypodynamer septischer Schock

Ohne Behandlung geht die hyperdyname Endotoxinämie in den hypodynamen septischen Schock über. In diesem Spätstadium des septischen Schocks findet sich dann, wie beim hypovolämischen Schock, ein Abfall des Herzminutenvolumens bei erniedrigtem arteriellem Blutdruck jedoch hohem peripherem und pulmonalem Widerstand. Diese hypodyname Kreislaufreaktion ist die Folge der sekundären Hypovolämie, die wiederum durch transkapilläre Flüssigkeitsverluste bzw. Pooling von Blut in der Mikrozirkulation und in den Kapazitätsgefäßen bedingt ist. Es muß daher bei Endotoxinämie das therapeutische Ziel sein, durch Volumentherapie und inotrope Pharmaka das hyperdyname Kreislaufstadium und ein hohes Sauerstoffangebot aufrechtzuerhalten. Nur dadurch kann bei gleichzeitiger Sanierung des Infektionsherdes die Einschränkung der Funktion von Einzelorganen bzw. die Entwicklung des Multiorganversagens verhindert werden.

9.3.4 Gerinnung und Thrombozytenfunktion

Bei allen Formen des Schocks wird aufgrund der zytotoxischen Wirkungen von Exotoxinen, der Mikrozirkulationsstörung, Stase, Gewebsazidose, Hämokonzentration sowie infolge der Verminderung der Clearance gerinnungsaktiver Substanzen durch das retikuloendotheliale System eine *Hyperkoagulämie* beobachtet. Weitere Faktoren, welche die Aktivierung der intravasalen Gerinnung begünstigen, sind primäre oder sekundär induzierte Endothelzellschädigung, Einschwemmung thromboplastischen Materials aus hypoxisch, toxisch und traumatisch geschädigtem Gewebe, akute Hämolyse, Einschwemmung von Bakterien, Endotoxinen, Kininen, Prostaglandinen und Thromboxanen in die Blutbahn sowie globale Hypoxämie. Solange die natürlichen Klärmechanismen (Antithrombine, Thrombokinase, fibrinolytische Enzyme und Prostazyklin) zusammen mit der Clearancekapazität des RES in der Lage sind, die gerinnungsfördernden Stoffe aus dem Kreislauf zu eliminieren bzw. diese zu hemmen, tritt noch keine disseminierte intravaskuläre Gerinnung (DIC) mit Fibrinausfällung auf. Die

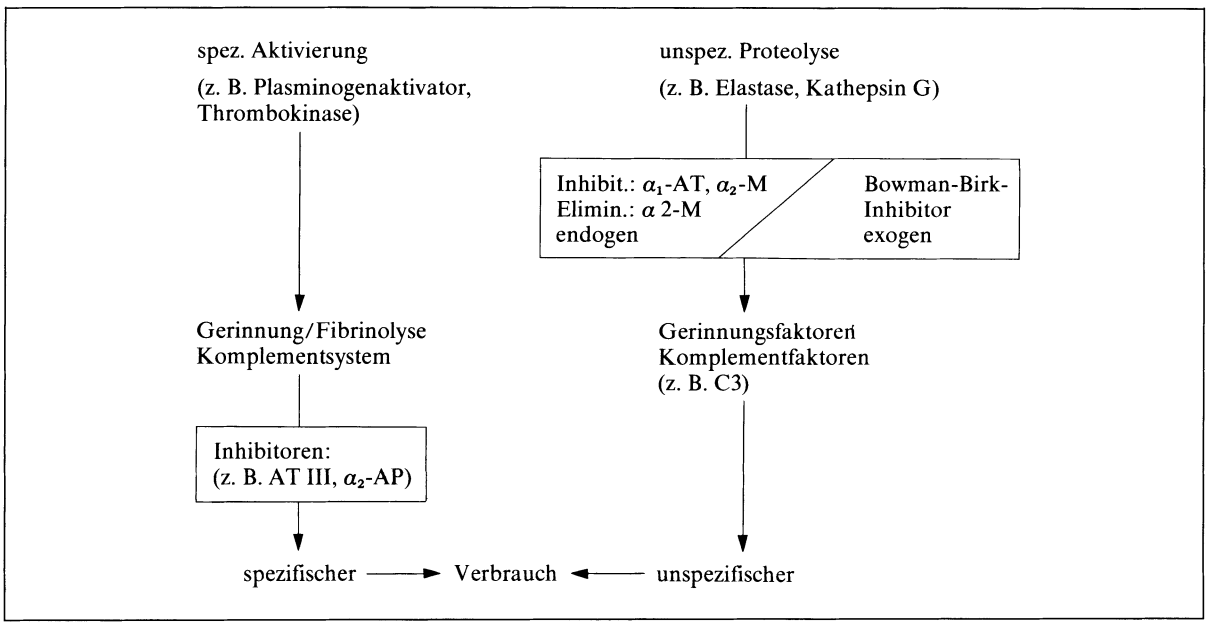


Abb. 9.10. Schematische Darstellung der zwei zum septischen Verbrauch von Plasmafaktoren führenden Mechanismen sowie deren Steuerung(smöglichkeiten) durch endogene und exogene Proteaseninhibitoren. *Linker Teil:* Spezifische Aktivierung der Gerinnung, der Fibrinolyse und des Komplementsystems durch systemspezifische Proteasen. Regulierende Inhibitoren sind hier u. a. Antithrombin III (AT III) und α_2-Antiplasmin (α_2-AP). *Rechter Teil:* Unspezifische Proteolyse von Plasmafaktoren z. B. durch leukozytäre Proteasen. Endogen regulierende Inhibitoren sind hier u. a. α_1-Antitrypsin (α_1-AT) und α_2-Makroglobulin (α_2-M). Durch exogene Inhibitoren vom Typ Bowman-Birk ist eine therapeutische Inhibierung möglich [60]

disseminierte intravaskuläre Gerinnung oder Verbrauchskoagulopathie, die im Spätstadium hämorrhagischer und septischer Schockzustände auftreten kann, ist die massivste Gerinnungsstörung. Sie ist im Schock mit Ausnahme von Situationen mit extremer Stimulierung der Gerinnung durch Freisetzung thromboplastischer Substanzen (z. B. Fruchtwasserembolie) ein Spätsymptom und führt zu irreversiblen Funktionsstörungen an der Niere infolge disseminierter Nierenrindennekrosen, an der Lunge infolge Behinderung des alveolokapillären Gasaustausches bis zur irreversiblen respiratorischen Insuffizienz (Abb. 9.10).

Ursache dieser generalisiert einsetzenden „intravasalen Gerinnung" zu Fibrin ist eine kontinuierliche Aktivierung im System der Hämostase. Eine oft exzessive Hyperkoagulabilität mit Zunahme der Aktivität der Gerinnungsfaktoren V, VIII, IX und XII bei gleichzeitigem Aufbrauchen und Verlust von Thrombozyten ist in diesem Stadium faßbar. Der Einstrom von Gewebsthrombokinase aus dem hypoxischen Gewebe, die zunehmende Azidose einerseits und die langsamere Rückkehr des stagnierenden aktivierten Blutes zur Clearance im retikuloendothelialen System von Leber und Milz andererseits sind als Ursache der Hyperkoagulabilität anzuschuldigen. Hinzu kommen bei speziellen Schockformen Endotoxine, die eine Aktivierung des Hageman-Faktors hervorrufen, ferner Fette mit Aktivierung der Vorphasenfaktoren und Erythrozytenlipide nach Hämolyse und bei der Verbrennung, die zur peripheren Aktivierung der Hämostase beitragen [20].

Die mehr und mehr nun auch in der Bilanz der Hämostase sich steigernde Hyperkoagulabilität mündet in einem Teil der Fälle mit Schock in einen generalisierten Gerinnungsprozeß in der Strombahn. Analog dem Verhalten von gerinnendem Blut in vitro kommt es dabei zum Verlust der Faktoren I, II, V, VII, XIII, zu quantitativen und qualitativen Plättchenstörungen: Das System der Hämostase wird im Rahmen des gesteigerten Umsatzes verbraucht (*Verbrauchskoagulopathie* nach Lasch [27, 43a]): Diese Vorgänge müssen im Zusammenwirken mit einer gleichzeitig gesteigerten Fibrinolyse (sekundäre Hyperfibrinolyse) als Ursachen der dann eintretenden *Hypokoagulabilität* des Blutes von Schockpatienten angesehen werden.

Das Gleichgewicht der humoralen Gerinnungsfaktoren ist entscheidend abhängig von der Hämodynamik, besonders von der Qualität der Kapillarperfusion. Ziel der primären Schocktherapie ist daher auch, Hämostasedefekte und Gerinnungsstörungen zu verhindern; die voll ausgebildete disseminierte intravaskuläre Gerinnung ist ein Kausalfaktor für die Entwicklung des Multiorganversagens und des therapierefraktären Schocks.

An der pathophysiologischen Bedeutung der Thrombozyten bei verschiedenen klinischen und experimentellen Schockzuständen ist nicht mehr zu zweifeln. Bei einer Reihe von Noxen, die direkt (z. B biogene Ami-

ne, Thrombin usw.) oder indirekt (z. B. Kollagen) nach Freisetzung aus subendothelialen Gefäßstrukturen auf die Thrombozyten einwirken, kommt es zu deren Aggregation. Diese Aggregation ist zunächst reversibel. Ihr kann unter geeigneten Bedingungen die spontane Desaggregation folgen. Im Blutbild drückt sich die intravasale Aggregation quantitativ als thrombozytopenische Reaktion und qualitativ in *Störungen der Thrombozytenfunktion* aus. Dabei sind Änderungen der Adhäsivität, der Aggregabilität und Ausbreitungsstörungen zu unterscheiden.

Bleibt die reversible Aggregation längere Zeit bestehen oder ist die Noxe so stark, daß schon primär eine irreversible Aggregation eintritt, dann folgt die visköse Metamorphose. Durch die Thrombozytolyse werden vasoaktive und thromboplastische Faktoren frei, die ihrerseits nicht nur weitere Thrombozyten zur Aggregation veranlassen, sondern darüber hinaus eine erhöhte lokale Gefäßpermeabilität mit dem Übertritt von intravaskulärer Flüssigkeit in das umgebende Gewebe hervorrufen. Weiterhin wird durch die Freisetzung thromboplastischer Faktoren das plasmatische Gerinnungssystem in Richtung auf eine Hyperkoagulabilität induziert. Am Ende dieser Entwicklung stehen die laborchemisch nachweisbare Verbrauchskoagulopathie und ihr morphologisches Substrat, die disseminierte intravasale Gerinnung.

Abfall der Thrombozyten, des Prothrombinindex und der Plasmafibrinogenkonzentration sowie der Nachweis von Fibrinmonomeren sind diagnostische Hinweise auf eine *Verbrauchskoagulopathie* und können eine Indikation zur Einleitung einer Streptokinasemedikation sein.

Den *körpereigenen Proteaseninhibitoren* kommt bei pathophysiologischen Veränderungen von Enzymsystemen im Verlauf einer septischen Infektion eine entscheidende Regelfunktion zu (Abb. 9.10). Insbesondere ist hier das α_2-Makroglobulin zu nennen, das für die Inhibierung und Elimination von freigesetzten Proteasen zuständig ist, aber auch das α_1-Antitrypsin, dessen hohe Konzentration im Plasma ein sehr wirksames Inhibitorpotential im Organismus darstellt. Diese beiden Hemmstoffe sind besonders wirksam gegen die neutralen Proteasen der Leukozyten wie die Elastase und das Kathepsin G. Für die sauren Proteasen, die Kathepsine im klassischen Sinne, stellt das α_2-Makroglobulin den einzigen bislang bekannten körpereigenen Hemmstoff dar. Besonders verständlich werden diese Folgerungen, wenn man berücksichtigt, daß bereits die vom menschlichen Organismus synthetisierte Menge an Granulozytenelastase etwa bei 1 g/Tag liegt; diese Menge und zusätzliche Mengen weiterer Proteasen aus anderen zellulären Elementen, z. B. Endothelzellen, Makrophagen und Thrombozyten, müssen täglich durch die genannten Inhibitoren physiologischerweise inaktiviert und eliminiert werden.

Die Belastung des körpereigenen Inhibitorpotentials ist demnach im akuten Krankheitsfall beträchtlich und kann im Falle einer den Organismus überschwemmenden Entzündung wie der Sepsis bzw. dem septischen Schock zur Erschöpfung führen. Die dann nicht mehr durch körpereigene Regulation zu hemmende unspezifische Proteolyse führt entsprechend zum unspezifischen Abbau von Plasmafaktoren.

Histamin spielt beim anaphylaktischen Schock und im Verlauf weiterer allergischer Reaktionen eine maßgebliche Rolle. Daneben kommt noch anderen lokalen Mediatoren wie den Prostaglandinen, der „slow reacting substance of anaphylaxis" und den Kininen im Gewebe bei manchen Schockformen wahrscheinlich eine pathogenetische Bedeutung zu. Bradykinin, Kallidin und Methionyl-Lysyl-Bradykinin sind Polypeptide mit 9-11 Aminosäuren, die lokale Schmerzempfindung, Vasodilatation und Erhöhung der Kapillarpermeabilität mit sekundären Volumenverlusten durch die Kapillarwand hervorrufen. Durch eine Beeinflussung der Angiotensin-II-Bildung können Kinine zur Blutdruckregulation beitragen. Durch eine Verstärkung der zellulären Glukoseaufnahme und/oder des Glukosestoffwechsels nehmen sie z. T. an der Regulation des Energiestoffwechsels teil. In posttraumatischen Zuständen geht dem Tod ein starker Schwund der verschiedenen Faktoren des Systems voraus, verbunden mit einem fast vollständigen Verlust der Kininbildungsfähigkeit. Schweregrad und zeitlicher Verlauf dieser Phänomene legen nahe, einen frühzeitigen Einsatz direkter (Aprotinin-Trasylol) oder indirekter (Heparin, Kortikosteroide) Proteinaseninhibitoren, wenn notwendig gemeinsam mit einem Einsatz der verbrauchten Faktoren, in Erwägung zu ziehen.

Dagegen ist ein universeller chemischer Schockmediator nicht bekannt.

9.3.5 Lungenfunktion und ARDS

Unabhängig von der Pathogenese findet sich bei allen Formen des Schocks eine typische Störung der Lungenfunktion: die *akute respiratorische Insuffizienz*. Von ihr sind etwa 50% der Patienten im Schock mit einer Letalität zwischen 50 und 90% betroffen; sie weisen funktionelle und strukturelle Veränderungen der Lunge auf. Die akute respiratorische Insuffizienz ist klinisch gekennzeichnet durch eine arterielle Hypoxämie, die durch Anreicherung der Atemluft mit Sauerstoff nicht behoben werden kann. Gleichzeitig bestehen Dyspnoe, Tachypnoe und oberflächliche Atmung; die Atemarbeit ist erhöht.

Das akute Lungenversagen kann im Verlauf oder als Folge verschiedener prädisponierender Erkrankungen auftreten (s. Übersicht S. 566).

Am häufigsten führen Polytrauma und Sepsis zur Entwicklung eines ARDS. Primäres Ziel der präklinischen Versorgung Polytraumatisierter ist die Aufrechterhaltung der Vitalfunktionen. Neben der Sicherung der Oxygenierung durch Intubation und Beatmung

Ätiologische Risikofaktoren des ARDS (Auswahl)	
Sepsis	Magensaftaspiration
Schock	Pneumonie (viral, bakteriell, Pilze, atypisch)
Multiple Frakturen	Beinahe-Ertrinken (Süß-, Salzwasser)
Pankreatitis	Lungenkontusion
Vergiftungen (z. B. Paraquat, Heroin)	Inhalation toxischer Gase (z. B. Phosgen, Rauch, O_2)
Kardiopulmonaler Bypass	Venöse Luftembolie

kommt insbesondere der adäquaten Therapie des hypovolämisch-traumatischen Schocks präventive Bedeutung zu, da die frühzeitige und effektive Volumensubstitution zu einem Rückgang der Häufigkeit und der Letalität des ARDS führt. Nach Klinikaufnahme kann auch die frühzeitige operative Stabilisierung von Frakturen großer Knochen zur Senkung der Inzidenz des ARDS bei Schwerverletzten beitragen.

Aufgrund zahlreicher humoraler und zellulärer Immundefekte sind Polytraumatisierte besonders infektionsgefährdet, die Häufigkeit septischer Komplikationen beträgt bis zu 20%. Verglichen mit anderen Risikofaktoren ist die Sepsis am häufigsten mit einem ARDS assoziiert, die Inzidenz kann bis zu 40% betragen. Eine Analyse der Todesursachen bei ARDS-Patienten macht darüber hinaus deutlich, daß die Mehrheit der Betroffenen an der progredienten Sepsis sterben, während nur in 5–16% eine therapierefraktäre Hypoxämie zum Tode führt. Der gezielten Behandlung primärer und der Prävention sekundärer Infektionen kommt daher große Bedeutung zu.

Die Lokalisation des Infektionsherdes nimmt in der Therapie der Sepsis eine zentrale Stellung ein: führt die Sepsis zum ARDS, liegt die Sepsisquelle vorwiegend intraabdominal, während bei bereits manifestem ARDS die sekundäre Sepsis vorwiegend pulmonalen Ursprungs ist.

In der Prävention sekundärer nosokomialer Infektionen gilt die selektive digestive Dekontamination als ein vielversprechendes Prinzip. Die Kolonisierung des Oropharynx und des Magen-Darm-Trakts mit potentiell pathogenen gramnegativen und grampositiven Keimen wurde als Quelle endogener im Krankenhaus erworbener Infektionen identifiziert. Darauf basierend können durch Applikation nichtresorbierbarer lokal wirksamer Antibiotika die Inzidenz an Pneumonien bei Langzeitbeatmeten und die Gesamtinfektionsraten bei Polytraumatisierten und Immunsupprimierten gesenkt werden.

Das akut einsetzende und progredient verlaufende Lungenversagen kann durch eine *Vielzahl von Ursachen* ausgelöst werden, die meistens systemisch-hämatogen, aber auch direkt pulmonal wirksam werden. Vermittelt durch humorale und zelluläre inflammatorische Mediatorsysteme nimmt die Permeabilität der alveolokapillären Grenzschicht zu; auf dem Boden der erhöhten Permeabilität entstehen pulmonale Funktionsstörungen. Diese manifestieren sich unabhängig von der auslösenden Grunderkrankung relativ uniform. Die sauerstoffrefraktäre Hypoxämie als das führende Symptom der respiratorischen Insuffizienz beruht auf dem Mißverhältnis von Ventilation und Perfusion, das funktionell zu einer Zunahme des intrapulmonalen arteriovenösen Shunts führt.

Die Aktivierung der Gerinnung, des Komplement- und Kallikreinsystems sowie des Arachidonsäuremetabolismus bei Sepsis und ARDS sind gut dokumentiert. Diese *aktivierten humoralen Kaskadensysteme* verstärken sich gegenseitig und sind an der Ausbildung von entzündlichen Gewerbereaktionen wesentlich beteiligt. Sie werden daher auch unter dem Begriff der „humoralen Amplifikationssysteme" zusammengefaßt. Zu den *zellulären* Elementen des akuten und chronischen Entzündungsgeschehens zählen die polymorphkernigen Leukozyten (PMNL), die Monozyten, die Lymphozyten und die Thrombozyten. Die phagozytären Zellarten setzen gewebeschädigende hochreaktive Sauerstoffradikale, Metaboliten des Arachidonsäurestoffwechsels und Proteinasen frei. Monozyten und Lymphozyten produzieren darüber hinaus Proteine, die entsprechend ihrer modulierenden Wirkung auf die Immunantwort der Gruppe der „biological immune response modifiers" zugeordnet werden. Diese Proteine können die Freisetzung toxischer Produkte aus inflammatorischen Zellen durch einen „Priming-Effekt", d. h. eine Erhöhung der Ansprechbarkeit der Zellen auf Stimuli, ganz erheblich verstärken. Hervorzuheben sind der Tumornekrosefaktor α/Kachektin (TNF), die Interleukine (IL) 1 und 2, das γ-Interferon und der „platelet activating factor" (PAF). Der TNF-α wird wie das Il 1 nach Endotoxinstimulation aus Monozyten freigesetzt. Für die Formation und Persistenz hyaliner Alveolarmembranen werden eine herabgesetzte bronchoalveolare Urokinase-Aktivität und eine gesteigerte antifibrinolytische Aktivität (Antiplasmin) verantwortlich gemacht [5b].

Das pathophysiologische Korrelat für diese klinische Symptomatik und die Gasaustauschstörung zunächst für Sauerstoff und später auch für CO_2 sind ein interstitielles Lungenödem, ein Ventilations-Perfusions-Mißverhältnis, die Konstriktion bzw. Thrombosierung pulmonaler Mikrogefäße sowie die Reduktion aller Lungenvolumina (speziell der funktionellen Residualkapazität; Abb. 9.11).

Histologisch finden sich zunächst fokale oder diffuse Mikroatelektasen, Stauung und Dilatation der Lungenkapillaren, Akkumulation von Granulozyten (Leukostase), Schwellung von Endothelzellen, präkapilläres und interstitielles Ödem; später bestehen Alveolarödem und Hypertrophie der Alveolarzellen, Erweiterung der interalveolären Septen, Blutungen in die Alveolen und Ausfällungen von Fibrin in der pulmo-

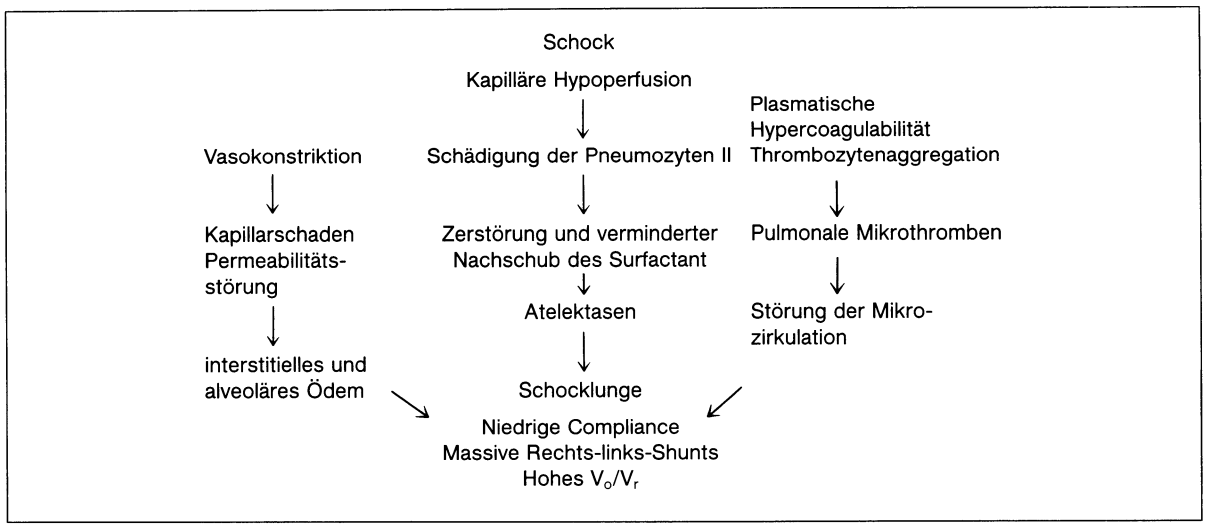


Abb. 9.11. Pathogenese der Schocklunge [38]

nalen Endstrombahn. Im Endstadium sind die Alveolen durch hyaline Membranen ausgekleidet. Diesem relativ monotonen Bild liegt ein multifaktorielles Geschehen zugrunde; die histologischen Veränderungen können nämlich einzeln und kombiniert in allen Lungenpartien sowohl von Patienten mit Schock, Thoraxtrauma, Sepsis, Postperfusionssyndrom als auch von Patienten mit Pneumonie oder bei künstlicher Beatmung mit hoher inspiratorischer Sauerstoffkonzentration auftreten. Die akute respiratorische Insuffizienz wird heute in der Klinik mit dem Begriff ARDS *(„adult respiratory distress syndrome")* beschrieben.

Die durch den Schock ausgelöste, evtl. nur kurzzeitige Verminderung des pulmonalen Perfusionsdruckes ist allein nicht ausreichend für die Entwicklung der beschriebenen Lungenveränderungen. Hinzu kommt als Folge der pulmonalen Hypoperfusion die Schädigung der Alveolarwandzellen Typ II (s. Tabelle 9.2), die den Surfactant bilden, die Akkumulation von Blutzellen und die Freisetzung von Mediatoren, proteolytischen Enzymen (Proteasen) und Sauerstoffradikalen sowie die Hyperkoagulabilität des Blutes mit Thrombozytenaggregation und Bildung von Mikrothromben. Die Störung der Permeabilität der Lungengefäße beruht nicht allein auf der Freisetzung biogener Amine, Mediatoren und Sauerstoffradikale, sondern auch auf Herzversagen, Hypalbuminämie, Steigerung der Kapillarpermeabilität bei Thoraxtrauma und Aspiration sowie dem Einstrom eiweißreicher Flüssigkeit zunächst in das Interstitium und später in die Alveolen. Das interstitielle Ödem kann röntgenologisch erst relativ spät an streifig-fleckförmigen Verschattungen ohne bevorzugte Lokalisation, die später in eine schleierartige Trübung der gesamten Lunge oder in wolkig-konfluierende bilaterale Infiltrate übergehen, nachgewiesen werden. Einen empfindlichen Indikator für die Frühdiagnose der respiratorischen Insuffizienz im Schock stellt die Veränderung des *alveoloarteriellen Sauerstoffgradienten* ($D_{Aa}O_2$) dar.

Etappen des Lungenparenchymversagens im und nach einem Kreislaufschock
1. Low-flow und Hypoperfusion 2. Leukozytenansammlung und -stase in den Lungenkapillaren 3. Freisetzung von Enzymen, vasoaktiven Substanzen, O_2-Radikalen 4. Erhöhung der Kapillarpermeabilität interstitielles Ödem Erhöhung des pulmonalvaskulären Widerstandes 5. ARDS

9.3.6 Nierenfunktion

In der Mehrzahl der Fälle wird ein *akutes Nierenversagen* durch eine renale Minderdurchblutung als Folge eines vorausgegangenen Volumenmangelzustands (Operation, Pankreatitis etc.) begünstigt oder sogar hervorgerufen (vaskulärer Faktor). Daneben kommt toxischen Einwirkungen auf die Niere (nach Traumen mit ausgedehnter Gewebszertrümmerung als sog. Crush-Syndrom, bei septischen Zuständen, in der Schwangerschaft, nach Fehltransfusionen, bei Vergiftungen etc.) nach postrenalen Abflußbehinderungen eine Bedeutung (tubulärer Faktor) zu.

Tierexperimentell sowie autoptisch und auch bioptisch äußert sich die schwere Schockveränderung der Niere in einer ausgesprochenen Lumenausweitung der proximalen und der distalen Hauptstücke mit leichter Zunahme ihres Außendurchmessers. Ultrastrukturell wird eine für Hypoxie typische hydropische Ausweitung bzw. Schwellung der Zellorganellen gefunden.

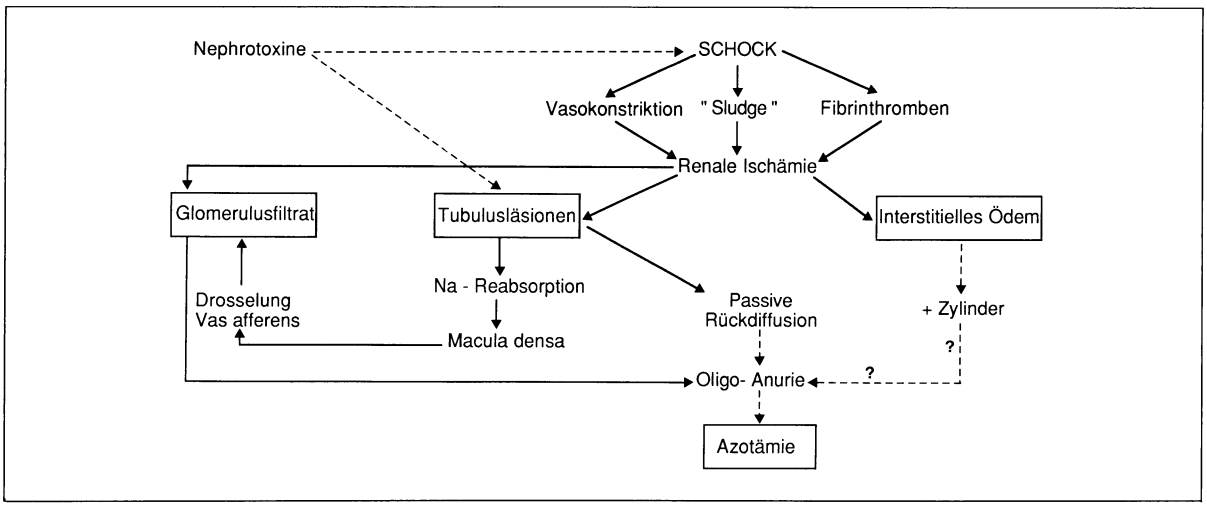


Abb. 9.12. Pathogenese des akuten Nierenversagens [10]

Diese Veränderungen können, besonders ultrastrukturell beurteilt, zu geringgradigen Nekrosen führen. Als Zusatzveränderung ist die gelegentlich beobachtete Thrombose einzelner Glomerulumschlingen, selten auch von Arteriolen, zu erwähnen, wie sie bei der generalisierten intravasalen Gerinnung, die ja beim Schock gehäuft auftritt, nachgewiesen werden kann. Typisch für schockbedingte Nierenveränderungen ist ferner die Ansammlung jugendlicher weißer und z. T. auch roter Blutzellen in den Vasa recta. Ferner stellen sich 3-5 Tage nach Beginn der Affektion sehr häufig entzündliche interstitielle Infiltrate ein, die bezüglich Zellzusammensetzung und Lokalisation mit denjenigen der primären akuten interstitiellen Nephritis völlig übereinstimmen. Infiltrate sowie tubuläre Degeneration stehen jedoch quantitativ wesentlich hinter der Tubulusausweitung mit Epithelabflachung zurück. Weitere zusätzliche Veränderungen werden wie bei der interstitiellen Nephritis häufig beobachtet (grob- und feinvakuoläre Ephithelveränderung, Chromoproteinzylinder, hyalingranuläre Zylinder sowie Tubulorrhexis).

Klinische und experimentelle Befunde weisen eine hochgradige und anhaltende Herabsetzung der Insulinclearance und damit eine verminderte Bildung des Primärharns, eine Herabsetzung der tubulären Wasser- und Natriumrückresorption mit der Folge renaler Wasser- und NaCl-Verluste und eine Beeinträchtigung auch anderer spezifischer Tubulusfunktionen (z. B. der tubulären Harnstoffsekretion) nach. In Anlehnung an einen von Thurau [51] für die physiologische Natriumkonservierung postulierten Mechanismus hat Buchborn [10] über die Pathogenese des akuten Nierenversagens folgende Vorstellung entwickelt:

Während der hauptsächlich vasokonstriktorisch bedingten, sympathisch bewirkten Minderdurchblutung der „Niere im Schock" kommt es zu einer Umverteilung der Durchblutung zugunsten des Nierenmarks und im Bereich des Rindenkreislaufs nicht nur zur druckpassiven Herabsetzung des Glomerulumfiltrats, sondern auch zu multipel disseminierten Herden einer Ischämie. Sie beeinträchtigt - ebenso wie Nephrotoxine - den tubulären Natriumtransport und zieht so die Gefahr lebensbedrohlicher Natriumverluste nach sich. Vor allem die Herabsetzung der Natriumrückresorption im aufsteigenden Schleifenschenkel, die in der äußeren Markzone mit einem maximalen O_2-Bedarf parallel geht, hat einen Ansteig der frühdistalen Natriumkonzentration zur Folge und bewirkt - unter Mitwirkung des juxtaglomerulären Apparates, v. a. der Macula densa - eine Senkung der glomerulären Filtratgröße durch anhaltende Drosselung der Vasa afferentia und verhindert so weitere Natriumverluste durch eine persistierende Oligurie (Abb. 9.12).

Das *hepatorenale Syndrom* wird als potentiell reversibles funktionelles Nierenversagen definiert, das bei fortgeschrittener Leberinsuffizienz auftritt und durch Oligurie, Azotämie, renale Natrium- und Wasserretention sowie Hyponatriämie charakterisiert ist. Die auf weniger als 10 mÄq/l reduzierte Natriumkonzentration im Urin spricht für eine intakte tubuläre Natriumresorption, während die renale Freiwasserbildung eingeschränkt ist. Sonstige im Verlauf von Leber- und Gallenwegserkrankungen auftretende spezifische Nierenschädigungen dürfen nicht dem Begriff des hepatorenalen Syndroms zugeordnet, sondern müssen als solche gekennzeichnet werden. Pathophysiologisch sind hämodynamische Faktoren wie Änderungen der intrarenalen Durchblutungsverteilung bei erhöhtem intrarenalem und vermindertem peripherem Gefäßwiderstand wirksam. Weiterhin dürfte ihm eine Störung des funktionellen Gleichgewichts von vasokonstriktorischen, natriumretinierenden und antidiuretischen hormonellen Faktoren (z. B. Renin-Angiotensin, Aldosteron und Vasopressin) zu vasodilatatorisch, diuretisch und natriuretisch wirkenden Hormonen (z. B. Prostaglandine, ANF, Änderung des renalen Throm-

boxan-Prostazyklin-Quotienten, Kinine und natriuretisches Hormon) zugrunde liegen. Schließlich bedingt das prä- und intrahepatische „spill-over" eine unzureichende Endotoxinclearance. Bisherige pharmakologische Interventionen zur Beseitigung einzelner Störungen ebenso wie klinisch-therapeutische Maßnahmen bleiben nicht zuletzt wegen ungenügender Kenntnis der relativen Bedeutung dieser Faktoren erfolglos. Die Prognose des Patienten mit hepatorenalem Syndrom wird daher heute noch v. a. vom Verlauf der zugrundeliegenden Lebererkrankung bestimmt.

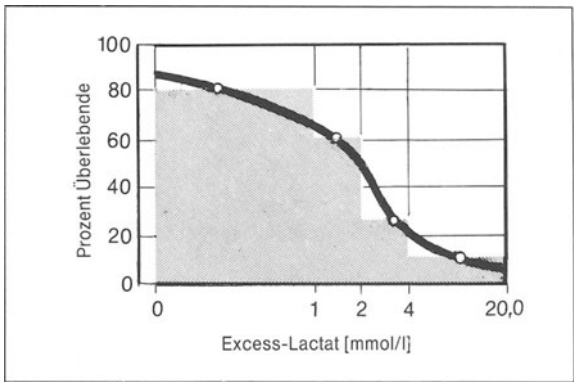


Abb. 9.13. Überlebensquote von 56 Patienten im Schock verschiedener Ätiologie bezogen auf das Exzeßlactat im venösen Blut als Schockindex [59]

9.3.7 Stoffwechsel und Sauerstoffverbrauch

Die hypoxischen Stoffwechselveränderungen im Schock sind hauptsächlich durch die kritisch verminderte Gewebsdurchblutung und erst in zweiter Linie durch Störungen des pulmonalen Gasaustauschs (Schocklunge) bedingt. Eine Verminderung des Hämatokrits, gesteigerte Körpertemperatur und eine Hyperthyreose können sich gleichfalls ungünstig auf die Sauerstoffbilanz der Gewebsatmung auswirken.

Unter den Bedingungen der Hypoxie verlaufen sämtliche metabolischen Oxidationsschritte außerhalb der Atmungskettenphosphorylierung als Dehydrierungen ohne Beteiligung von Sauerstoff *(anaerobe Glykolyse)*. Demzufolge ist die Produktion von energiereichen Phosphaten in Leber, Niere und Skelettmuskulatur herabgesetzt, und zusammen mit der konsekutiven Reduktion des Milchsäuredehydrogenasesystems steigen die Milchsäurekonzentration und der Lactat-Pyruvat-Quotient im Blut an; es kommt zur *metabolischen Azidose* (Normalwert der venösen Lactatkonzentration: 1,0–1,8 mmol/l) (Abb. 9.13).

Solange in der Leber die Milchsäurekonzentration noch niedrig ist, erfolgt durch die Leber eine Extraktion von Lactat aus dem Blut und führt hier zu Resynthese von Glykogen aus Lactat. Im fortgeschrittenen Schock wird die mangeldurchblutete Leber jedoch selbst zur Quelle der Lactatproduktion und verstärkt die bestehende metabolische Azidose.

Entleerung der Glykogenspeicher, Verlust energiereicher Phosphatverbindungen (insbesondere von ATP), verminderte Desaminierung von Aminosäuren, Beeinträchtigung der Synthese von Harnstoff, Albumin und der Gerinnungsfaktoren und verminderte Acetylierungsfähigkeit zählen zu den hepatisch bedingten Stoffwechselstörungen. Durch Hypoxämie und Azidose wird das leberständige RES v. a. in seiner Clearancefähigkeit für aktive Endprodukte der Gerinnung, Bakterien, Toxine und Hämolyseprodukte beeinträchtigt. Infolge Einschränkung der Leberdurchblutung und durch Leberzellschädigung kann die Elimination sog. flußlimitierter und kapazitätslimitierter Arzneimittel vermindert sein.

Folgestörungen der Milchsäureazidose sind u. a. eine Umverteilung von Kationen zwischen Zellen und Extrazellulärflüssigkeit mit Anstieg der Kaliumkonzentration und Abfall der Natriumkonzentration im Blutplasma, ein verstärkter Abbau von Gewebsproteinen mit Freisetzung von Polypeptiden, Anstieg der Aminosäurenkonzentration im Blut und negativer Stickstoffbilanz.

Den Energiebedarf des Ventrikelmyokards vermag die anaerobe Glykolyse weder in Normothermie noch in Hypothermie zu decken. Unter akut anoxischen Bedingungen entsteht innerhalb weniger Minuten ein rasch zunehmendes Energiedefizit in Gestalt eines Abfalls des Phosphokreatin- und ATP-Gehalts.

Die schon 1877 von Claude Bernard beschriebene *Hyperglykämie* nach Einwirkung schockauslösender Faktoren (Blutverlust, Trauma) wird durch einen gesteigerten Abbau der Glykogenreserven in Leber und Skelettmuskulatur wie auch durch Glukoneogenese hervorgerufen und durch die im Schock gesteigerte Sekretion von Adrenalin und Cortisol bei supprimierter Sekretion von Insulin bzw. Insulinresistenz vermittelt.

Tierexperimentell und klinisch fällt im fortgeschrittenen Schock, und zwar im Gefolge der bereits vorhandenen Perfusionsstörung und der Reduktion der kapil-

Ursachen erhöhter Blutlactatspiegel
• *Normaler Lactat-Pyruvat-Quotient:* - kurzfristige Gewebshypoxie - Muskelarbeit - Infusion von Glukose, Natriumbikarbonat, Pyruvat • *Normaler oder erhöhter Lactat-Pyruvat-Quotient:* - Hyperventilation • *Erhöhter Lactat-Pyruvat-Quotient:* - Schock verschiedener Ätiologie - lokalisierte oder allgemeine Gewebshypoxie - schwere Anämien - neoplastisch-proliferative Erkrankungen - diabetische Ketoazidose - akute Leberdystrophie - Äthanolintoxikation - idiopathisch - Pharmaka: Biguanide, Katecholamine

lären Austauschfläche in der Gewebsperipherie, die respiratorische Sauerstoffaufnahme ab. Sauerstoffdefizit und Lactazidose stehen in enger Beziehung zueinander und gelten als prognostisch ungünstige Zeichen der eingetretenen *Gewebshypoxydose* (Abb. 9.7). Bei einer Zunahme der arteriellen Lactatkonzentration von 2,1 auf 8 mmol/l sinken die Überlebenschancen von 90 auf 10% ab (zur Differentialdiagnose einer Hyperlactatämie s. Übersicht unten). Die kontinuierliche Registrierung der Sauerstoffaufnahme (Normalwert: etwa 250 ml/min) hat sich als ein wertvoller, dem arteriellen Blutdruck und dem Herzzeitvolumen überlegener Schockparameter erwiesen und hat z. T. in die routinemäßige Überwachung von Schockpatienten Eingang gefunden.

Die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz (Normalwert: 4–6 Vol.-%) ist in den Anfangsstadien des Schocks mit Ausnahme der hyperdynamen Schockformen infolge gesteigerter O_2-Extraktion aus dem Kapillarblut erhöht; im fortgeschrittenen Schockgeschehen mit Mikrozirkulationsstörung, Perfusion arteriovenöser Anastomosen und erhöhter funktioneller Kurzflußdurchblutung besonders im septischen Schock, kann die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz ($D_{a\bar{v}}O_2$) normal oder sogar vermindert sein.

Die als Gewebshypoxydose bezeichnete Stoffwechselsituation ist morphologisch als zytoplasmatische bzw. mitochondriale Schädigung faßbar und geht mit herdförmigen oder disseminierten Zellnekrosen wechselnder Ausprägung in so gut wie allen Organen des Organismus, vornehmlich aber mit einer venösen Stauungshyperämie und mit herdförmigen, läppchenzentralen Nekrosen in der Leber (Anstieg der Serumtransaminasen!) einher; im Darm finden sich Verlust der Villi mit Störung der Integrität der Mukosabarriere (Voraussetzung für die Translokation von Bakterien und Endotoxin), hämorrhagische Infarzierungen und Flüssigkeitsverluste in das Darmlumen, im Magen Erosionen im Antrum.

9.4 Klinik

9.4.1 Symptomatologie

Die Symptome einer akuten Kreislaufinsuffizienz können alle Grade von vorübergehendem Schwindel bis zum Vollbild eines Kreislaufschocks mit Bewußtlosigkeit und Krämpfen durchlaufen und werden zusätzlich durch die Eigenart der Schockursachen (Verbrennung, Blutung, Herzinfarkt etc.) geprägt. Zur Einteilung nach Schweregraden beim kardiogenen Schock s. S. 574.

Im Schock machen die Patienten gewöhnlich einen schwerkranken Eindruck. Sie sind apathisch oder verwirrt, somnolent oder gar bewußtlos. Ihre Haut ist blaß, die Akren fühlen sich kühl an und sind von kaltem Schweiß bedeckt. Die arteriellen Pulse sind weich, die Extremitätenvenen sind im hypovolämischen Schock fast blutleer, beim akuten Rechtsherzversagen erscheinen die Halsvenen prall gefüllt. Der Muskeltonus und die Reflexerregbarkeit sind herabgesetzt. Meist klagen die Kranken über starken Durst. Eine beschleunigte Atmung, Abfall des Blutdrucks, Tachykardie und eine periphere Zyanose sind häufige, wenngleich nicht obligate Begleitsymptome. Schmerzen, Bluterbrechen, Meteorismus, erhöhte Bauchdeckenspannung, Fieber, Herzrhythmusstörungen und Orthopnoe weisen auf spezielle Ursachen oder auf Komplikationen, eine warme, trockene Haut auf ein septisches Geschehen, ein Laryngospasmus auf eine Anaphylaxie hin.

9.4.2 Verlauf

Auch der *zeitliche Verlauf* eines Schocks ist von Fall zu Fall verschieden und erlaubt oft wertvolle Rückschlüsse auf die Ursache. Geläufig ist der dramatische Schockbeginn bei einem plötzlichen Herzstillstand (Adams-Stokes-Anfall), bei massiver Lungenembolie oder beim anaphylaktischen Schock; der subakute Beginn beim Myokardinfarkt, bei larviert verlaufenen inneren Blutungen, unter starker Schmerzeinwirkung oder im Verlaufe einer Peritonitis; charakteristisch ist der ausgesprochen schleichende Beginn des Volumenmangelsyndroms bei einer allgemeinen Dehydratation, z. B. im Gefolge anhaltenden Erbrechens, im diabetischen Koma oder im Verlaufe polyurischer Nierenerkrankungen.

9.4.3 Komplikationen

Akutes Nierenversagen

Häufigste, meist reversible Komplikation eines Schocks ist das akute Nierenversagen (sog. Schockniere, Pathogenese s. S. 567). Unbehandelt kann diese Schockkomplikation innerhalb weniger Tage bis Wochen im urämischen Koma enden.

Im Gegensatz zur Oligurie im Rahmen der physiologischen Hypovolämiereaktion (s. S. 574) mit konzentriertem Harn (osmotischer U/P-Quotient > 1,5), mit niedriger Urinnatriumkonzentration (< 20 mval/l) und mit hoher Urinharnstoffkonzentration (> 1 g%) (sog. Niere im Schock) wird das akute Nierenversagen durch organische Läsionen des Nierentubulussystems hervorgerufen und ist in der ersten Phase neben einer stark herabgesetzten Urinausscheidung (< 30 ml/h, < 400 ml/Tag) durch ein Absinken des osmotischen U/P-Quotienten auf Werte um 1,0 und durch niedrige Harnstoff- und Kreatininkonzentrationen sowie durch eine ansteigende Natriumkonzentration im Urin (> 35 mval/l) charakterisiert [10, 15].

Charakteristisch ist der *biphasische Verlauf eines akuten Nierenversagens:* Der oligurisch-anurischen Phase mit der Gefahr der allgemeinen Überwässerung und

Klinik des akuten Nierenversagens (schockbedingt oder nephrotoxisch)
• Schädigungsphase (Stunden bis Tage) • Oligoanurie (2 Tage bis 9 Monate, $\bar{x}$ = 10 Tage) - Natrium-Wasser-Retention: Flüssigkeitslunge, Hirnödem, Herzinsuffizienz, Hochdruck - Hyperkaliämie: Serumkaliumanstieg 0,3–0,5 mval/Tag, beim hyperkatabolen ANV bis 3 mval/Tag - Anstieg harnpflichtiger Substanzen: Kreatinin (1–3 mg%/Tag), Harnstoff (20–50 mg%/Tag; bei Hyperkatabolismus, Fieber, Steroidgabe bis 200 mg%/Tag), Harnsäure, „Urämietoxine" - Klinik: Übelkeit, Brechreiz, gastrointestinale Blutung, gesteigerte neuromuskuläre Erregbarkeit und Bewußtseinsstörungen • Polyurie (ca. 3 Wochen) • Restitution (Monate bis 2 Jahre)

Akutes Nierenversagen (im weiteren Sinne)
Niere im Schock (funktionell) Schockniere (organische Läsion) akute Glomerulonephritis perakute (extrakapilläre) Glomerulonephritis akute intrainfektiöse interstitielle Nephritis akuter beidseitiger Nierenarterienverschluß akuter Schub einer chronischen Pyelonephritis obstruktive Uropathien während einer Schwangerschaft: Nierenversagen nach febrilem Abort Nierenversagen als Folge einer Aufpfropfgestose Nierenversagen bei sog. essentieller Schwangerschaftstoxikose Nierenversagen nach Entwässerung oder Blutverlusten bilaterale Nierenrindennekrose (selten!).

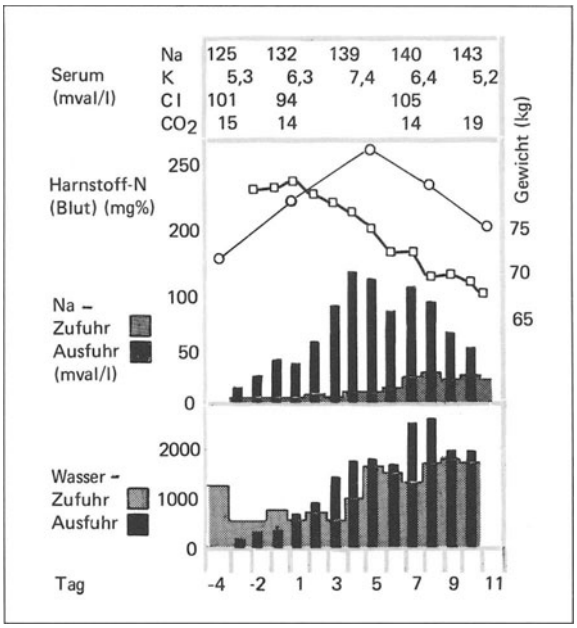


Abb. 9.14. Akutes Nierenversagen nach Blutungsschock. Stoffkonzentrationen im Serum bzw. Blut. Körpergewicht und Natrium- bzw. Wasserbilanz im oligurischen und polyurischen Stadium [48]

Hyperkaliämie folgt das Stadium der Polyurie (Abb. 9.14). Erst nach Restitution der tubulären Nierenfunktion, die mehrere Wochen in Anspruch nehmen kann, kehren die Harnvolumina, die Fähigkeit der Harnkonzentrierung und die Elimination harnpflichtiger Substanzen zur Norm zurück.

Differentialdiagnostisch sind eine Reihe primärer Nierenkrankheiten, die gleichfalls mit der Symptomatologie einer akuten Oligoanurie vergesellschaftet sein können, zu berücksichtigen und auszuschließen (s. oben).

Respiratorische Insuffizienz („Schocklunge")

Die Entwicklung der Schocklunge (Pathogenese s. S. 565) kann aufgrund von klinischen Symptomen, Labordaten und Lungenröntgenbefund in 3 Stadien eingeteilt werden (Tabelle 9.2):

Das *Stadium I* oder Latenzstadium folgt unmittelbar auf das Schockereignis und dessen Behebung. Die Dauer dieser Latenzphase beträgt wenige Stunden bis 3 Tage. Sie ist gelegentlich von einer diskreten Dyspnoe mit respiratorischer Alkalose begleitet. Das Röntgenbild ist normal oder zeigt höchstens eine leichte Kongestion, welche meist auf posttraumatische Komplikationen wie Übertransfusion, Sekretretention in den Atemwegen oder Aspiration zurückgeht.

Das *Stadium II* ist dagegen durch eine manifeste respiratorische Insuffizienz gekennzeichnet. Dyspnoe, Tachypnoe und (manchmal) Bewußtseinsstörung beherrschen das klinische Bild. Die Hypoxämie, welche bereits einen höheren Schweregrad angenommen hat, steht öfters in deutlicher Diskrepanz zu den noch eher diskreten röntgenologischen Veränderungen. Der Abfall der Leukozyten und Thrombozyten weist auf eine Sequestration dieser Blutelemente in der Lunge hin. Im Röntgenbild finden sich die Zeichen für ein interstitielles und/oder alveoläres Ödem. Die Veränderungen reichen von einem milchglasartigen diffusen über ein retikuläres bis zu einem azinären Bild. Häufig treten Platten- und Streifenatelektasen auf. Typisch ist das Fehlen von Kerley-Linien, was die Abgrenzung gegen das kardiale Lungenödem stark erleichtert. Fettembolie und Aspirationspneumonitis müssen differentialdiagnostisch stets erwogen werden.

Das *Stadium III* entspricht einer theapieresistenten respiratorischen Insuffizienz. Dementsprechend nimmt die Dyspnoe massiv zu, und es treten Koma, Oligurie und Schock auf. Als Folge der respiratorischen Insuffizienz und des Schocks ist eine kombinierte respiratorische und metabolische Azidose zu beobachten. Im Röntgenbild fallen großflächige, dichte Infiltrate sowie Aufhellungsherde auf. Häufige Komplikationen dieses Stadiums sind Pneumothorax und Mediastinalemphysem.

Tabelle 9.2. Stadieneinteilung der Schocklunge [38]

	Klinik	Labor	Röntgen
Stadium I Latenzstadium	Dyspnoe (+)	Hypoxämie (+) Respiratorische Alkalose +	Normal Evtl. Kongestion
Stadium II Manifeste respiratorische Insuffizienz	Dyspnoe + + Tachypnoe Bewußtseinsstörung	Hypoxämie + + Respiratorische Alkalose Leukozytopenie Thrombozytopenie	Ödem - milchglasartig - retikulär - azinär
Stadium III Therapieresistente respiratorische Insuffizienz	Dyspnoe + + + + Oligurie Koma Schock	Hypoxämie + + + + Respiratorische Azidose + + + Metabolische Azidose + + +	Konfluierende Infiltrate Aufhellungsherde Pneumothorax Mediastinalemphysem

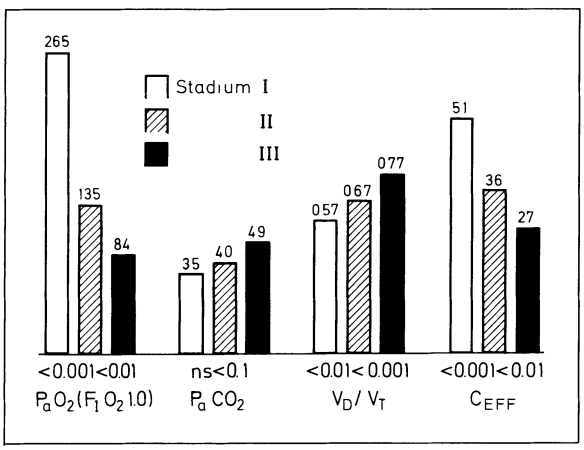


Abb. 9.15. Funktionsverlauf bei Schocklunge unter maschineller Beatmung im Vergleich zur radiologischen Stadieneinteilung (entsprechend Tabelle 9.2). p_aO_2 arterielle Sauerstoffspannung; p_aCO_2 arterielle Kohlensäurespannung; V_D/V_T Totraumquotient; C_{EFF} effektive Compliance [38]

Es läßt sich zeigen, daß sich die Schocklungenstadien I, II und III durch die Verschlechterung der Sauerstoffspannung, des Totraumquotienten und der effektiven Compliance signifikant unterscheiden. Zudem steigt die arterielle Kohlensäurespannung, die in den zwei ersten Stadien noch im Normbereich liegt, im Stadium III trotz optimaler Beatmungstechnik signifikant an (Abb. 9.15) [38].

Andere Komplikationen

Thromboembolie (s. S. 476), Lungenödem (s. S. 595) und Herzrhythmusstörungen (s. S. 497) zählen zu den gefürchteten Komplikationen eines kardiogenen Schocks. In der überwiegenden Zahl der Fälle stammen arterielle Embolien aus dem linken Herzen und gestalten durch die Symptome eines apoplektischen Insults, eines hämorrhagischen Mesenterialarterieninfarkts oder durch einen akuten Gliedmaßenverschluß den weiteren Verlauf. Ungleich häufiger, wenngleich oft nicht früh genug erkannt, treten rezidivierende venöse Thromboembolien postoperativ, posttraumatisch oder im Gefolge einer Herzinsuffizienz sowie bei allen Zuständen mit Hämokonzentration komplizierend hinzu.

9.4.4 Prognose

Eine eindeutige Korrelation zwischen dem klinischen Schweregrad des Schocks und der Prognose besteht i. allg. nicht. Erfahrungsgemäß verschlechtert sich die Prognose mit zunehmender Schockdauer und mit fortwirkenden Schockursachen.

Auftretende *Komplikationen* (Thromboembolie, Herzrhythmusstörungen, Lungenödem etc.), fortdauernde Blutverluste, nicht beherrschte septische Infektionen, ungenügende Schmerzstillung, eine respiratorische Insuffizienz mit arterieller Hypoxämie, Malnutrition und höheres Alter des Patienten belasten die Prognose. Als ungünstig im Sinne eines drohenden irreversiblen Schockstadiums gelten ferner ein Absinken des Herzminutenvolumens, eine ausgeprägte Lactazidose und die Symptome einer Verbrauchskoagulopathie (Thrombozytopenie, erniedrigter Prothrombinindex und Hypofibrinogenämie).

Von 100 Patienten mit einem akuten *Myokardinfarkt* erleiden 15 Patienten trotz kundiger Therapieführung einen kardiogenen Schock, entweder bedingt durch Herzrhythmusstörungen oder durch ein myogenes Herzversagen. Von allen Patienten im Schock sterben nach der übereinstimmenden Erfahrung sowohl von Herzzentren wie auch von allgemein-internistischen Abteilungen rund 85%; davon wiederum 83% an einem myogenen Versagen, 12% an Arrhythmien und 5% an thromboembolischen Komplikationen. Die Kombination Schock und Lungenödem ist mit nahezu 100% Letalität belastet [37].

Beim *septischen Schock* durch gramnegative Bakterien - also beim sog. Endotoxinschock - liegt die Zahl der Überlebenden zwischen 30 und 50% [41].

Beim *anaphylaktischen Schock* des Erwachsenen be-

trägt die Letalität über 50%, wesentlich günstiger ist die Prognose bei Kindern.
Beim *hypovolämischen Schock* ist die Prognose günstiger und wird weitgehend vom Grundleiden, vom Zeitpunkt und vom Umfang der Volumensubstitution bestimmt: Im Verlaufe operativer Maßnahmen werden Blutverluste bis etwa 5% des zirkulierenden Volumens i. allg. gut vertragen. Demgegenüber erfordern Verluste um 10% bereits eine genaue Überwachung des Patienten, Verluste über 20% werden auch bei sonst kreislaufgesunden Personen und in Abhängigkeit vom zeitlichen Ablauf als kritisch bewertet. Erfahrungsgemäß werden Blut- und Flüssigkeitsverluste in Narkose schlechter vertragen.

9.4.5 Überwachung des Patienten

Die frühzeitige Erfassung von Blut-, Plasma- und Wasserverlusten, die Beobachtung des Patienten hinsichtlich seiner Ansprechbarkeit und im Hinblick auf eine sich entwickelnde Schocksymptomatik, die rechtzeitige Erkennung einer Krampfneigung oder eines drohenden Lungenödems und die Überwachung der Vitalgrößen (Herzfrequenz, arterieller und venöser Blutdruck, Atmung, Temperatur, Darmtätigkeit, äußere Flüssigkeitsbilanz) gehören zu den allgemeinen Aufgaben einer Intensivstation. Die Überwachung schockgefährdeter Patienten setzt deshalb nicht nur geeignete Einrichtungen, sondern auch geschultes Personal voraus [43 a].

Herz und Kreislauf

Exakte arterielle Blutdruckwerte lassen sich nur durch die blutige Messung in der A. femoralis und in den Lungenarterien (transvenöse Einschwemmkatheter!) erzielen. Für praktische Belange genügt meist die indirekte Blutdruckmessung auskultatorisch oder palpatorisch, oft schon die Palpation des Radialis- oder des Karotispulses. Unerläßlich sind die fortlaufende Überwachung und Aufzeichnung von Elektrokardiogramm und mittlerer Pulsfrequenz mit einem Monitorsystem.
Die *Messung des zentralen Venendrucks* erfolgt durch einen Venenkatheter, der über Armvenen oder V. jugularis bis in die V. cava superior vorgeschoben wird. Atemschwankungen des Venendrucks von ca. 1 cm H_2O zeigen die richtige Lage des Katheters an. Die Höhe des Venendrucks (Normalwerte etwa 5–15 cm H_2O) bestimmt – v. a. im postoperativen Schock und in zahlreichen anderen Fällen – das Ausmaß der Volumensubstitution (Abb. 9.16) und ist für die Aufdekkung einer Übertransfusion oder einer beginnenden Rechtsherzinsuffizienz eine brauchbare, leicht faßbare und verläßliche Meßgröße.

Der venöse Zugang dient ferner der Blutentnahme, der Zufuhr von Medikamenten und parenteralen Nährgemischen. In den meisten Fällen wird der Venenkatheter über Tage

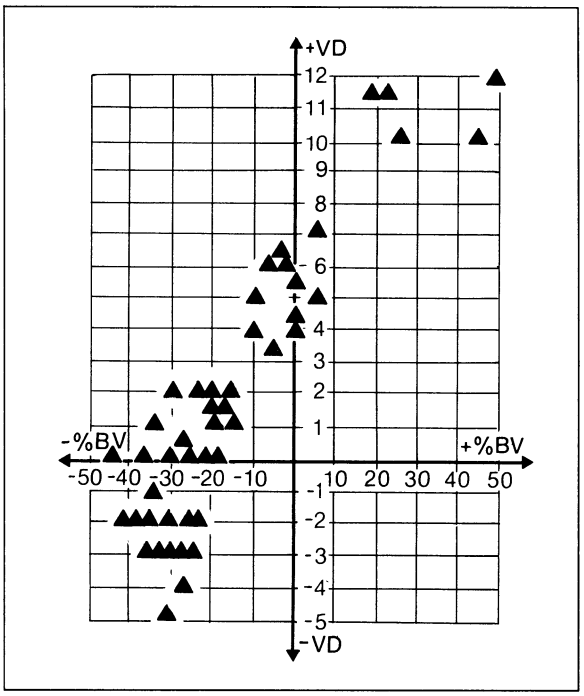


Abb. 9.16. Korrelation zwischen Blutvolumen und zentralem Venendruck. –% *BV* Blutvolumendefizit in % des Soll-Volumens; +% *BV* Blutvolumenüberschuß in % des Soll-Volumens; *VD* zentraler Venendruck [11]

komplikationslos toleriert. Gelegentlich werden aber Thrombophlebitiden, Schmerzen entlang des Katheterverlaufs, seltener septische Komplikationen und vereinzelt sogar Vorhofrupturen gesehen. Die Punktion der V. anonyma sollte auf akute Notfälle mit der Notwendigkeit einer Infusion oder für die Applikation einer Schrittmachersonde bei sonst unerreichbarem venösen Zugang beschränkt bleiben, da bei unsachgemäßer Kanülentechnik eine Luftembolie droht. Gewarnt sei vor der Infusion differenter Lösungen (z. B. Kaliumchlorid, Noradrenalin, Mannit etc.) in Fußvenen: Hier droht die Gefahr einer Gewebsnekrose bei paravenösem Einlauf.

Messungen des Herzschlag- und -minutenvolumens mit Hilfe der Farbstoff- oder Kälteverdünnungsmethoden, *des Druckes in der A. pulmonalis* und *der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz* (normal: 4–6 Vol.-% bzw. 25% Sättigungsdifferenz, im Frühstadium des Schocks erhöht) vermitteln ein besseres Verständnis des hämodynamischen Schockgeschehens unter der Therapie und werden zunehmend routinemäßig durchgeführt. Erfahrungsgemäß droht eine Kreislaufinsuffizienz bei einem Herzindex unter 2 $l/min \cdot m^2$.

Atmung

Nur bei Patienten mit einem normalen Hämoglobingehalt ist eine arterielle Hypoxämie an einer zentralen Zyanose erkennbar; sie fehlt dann, wenn Anämie oder eine schockbedingte Konstriktion der Hautgefäße zu Hautblässe geführt haben.

Für die quantitative Erfassung einer arteriellen Hypoxämie, einer Hyperkapnie und zur Kontrolle einer Beatmungstherapie ist die *arterielle Blutgasanalyse* (Erfassung von pO_2, pH und pCO_2, Standardbicarbonat sowie des Basenexzeß) notwendig und für die Überwachung respiratorischer Komplikationen unerläßlich.

Die kontinuierliche Registrierung der Sauerstoffaufnahme des Patienten ist apparativ sehr aufwendig, in der technischen Handhabung jedoch recht einfach, belästigt den Patienten nicht und erlaubt in Verbindung mit anderen hämodynamischen Parametern eine schnelle Aussage über die Effektivität der eingeleiteten therapeutischen Maßnahmen im Schock.

Die automatische Registrierung der Atemfrequenz gelingt über Dehnungsfühler oder – weniger störempfindlich – mit einem Thermistor, der in den Nasen-Rachen-Raum eingeführt oder auf ein Tracheostoma aufgesetzt werden kann.

Nierenfunktion

Für die Überwachung der äußeren Flüssigkeitsbilanz ist eine Messung der Urinausscheidung in Stundenportionen zu fordern. Im Kreislaufschock sinkt die stündliche Urinausscheidung unter einen Wert von 30 ml ab. Für eine Beurteilung der Urinproduktion innerhalb kurzer Zeitabstände ist deshalb die Einlegung eines Dauerkatheters und die stündliche Messung der Harnportionen notwendig.

Verwendet werden Nélaton-Katheter (18–20 Charr) oder Ballonkatheter. Die Einführung des Katheters erfolgt unter streng aseptischen und antiseptischen Kautelen. Verwendung eines geschlossenen Systems zur Urindrainage (Katheter haben durch den Einbau einer Tropfkammer keine direkte Kommunikation mit der Flüssigkeit des Sammelgefäßes). In der weiteren Versorgung muß v. a. darauf geachtet werden, daß keine Abflußstörung im Katheter entsteht. Bei Blutungen, stark infiziertem, trübem oder eingedicktem Urin muß selbstverständlich die Blase öfters sorgfältig gespült werden, bis der Blaseninhalt klar abläuft. Zweckmäßig sind kleine, mehrfach wiederholte Spülstöße mit 5–10 ml. Als Spülflüssigkeit benutzt man (körperwarmes) abgekochtes Wasser, physiologische Kochsalzlösung mit Zusatz eines Antibiotikums (z. B. Nebacetin), 3%ige Borsäurelösung, 1- bis 2%ige Rivanollösung oder 1%ige Oxycyanatlösung. Prophylaktische Spülungen sind meist nicht erforderlich.

Es muß erwähnt werden, daß die Messung des spezifischen Harngewichtes nach vorausgegangener Gabe von Blutersatzmitteln deswegen keinen informativen Wert mehr besitzt, weil die zu dieser Zeit ausgeschiedenen Makromoleküle der Ersatzmittel selbst ein relativ hohes spezifisches Gewicht besitzen und daher das Resultat verfälschen.

Bei *akuter Oligurie* (oder auch noch normalem Urinfluß) machen eine Urinosmolalität > 500 mosM/kg, ein Urinnatrium < 20 mval/l, ein Urin-Plasmaharnstoff-Quotient (U/P_{Hst}) > 8 und ein Urin-/Plasmakreatinin (U/P_{cr}) > 40 die Diagnose einer prärenalen Azotämie und Oligurie wahrscheinlich [36].

Laboruntersuchungen

Die Diagnostik und Verlaufskontrolle des Schocks erfordert im gegebenen Falle neben der Überwachung der Vitalgrößen kontinuierliche Erfassung von Werten, die über die Nierenfunktion (Kreatinin, Harnstoff-N, Elektrolyte, Urinosmolalität), Blutverluste (Hämatokrit, Blutvolumen), Belüftung des Blutes (Blutgasanalyse), Infektionen (Blutkulturen), Störungen der Blutgerinnung (Gerinnungszeit, Thrombinzeit, Thrombozytenzahl, Thromboplastinzeit, Fibrinogen, Faktor VIII und IX, Prothrombin, Plasminogen, Antithrombin III und Fibrinogen-Fibrin-Spaltprodukten), über den Säure-Basen-Haushalt (pH, Standardbicarbonat, Lactat) und ggf. über spezielle Stoffwechselgrößen (Blutzucker, Serum- und Urinamylase, Harnsäure, Trijodthyronin und Thyroxin, Plasmacortisol) und in speziellen Fällen über die Ausscheidung von Giften im Urin Auskunft geben [43 a].

Scoresysteme in der Intensivmedizin [39, 40]

In verschiedenen Bereichen der Medizin werden Scoresysteme seit längerem zur quantitativen Erfassung von Befunden eingesetzt. So dient z. B. der Apgar-Score [2] der Beurteilung der Vitalität des Neugeborenen; der Glasgow-Coma-Score [49] wird zur Abschätzung des Schweregrades einer Bewußtlosigkeit herangezogen.

Zielsetzungen. Bei Patienten einer Intensivstation können Scoresysteme eingesetzt werden, um objektive, quantifizierbare Parameter zu gewinnen zur:

- Schweregradklassifikation (z. B. bei Multiorganversagen)
- Prognoseeinschätzung
- Diagnosesicherung (z. B. Sepsis)
- Verlaufsbeurteilung
- Therapiekontrolle
- Leistungsaufwand.

Objektive Schweregradeinteilung und Prognoseeinschätzung haben über die klinische Anwendung hinaus eine Bedeutung bei der Definition vergleichbarer Patientengruppen, insbesondere für Multicenterstudien oder für klinische Untersuchungen, bei denen eine Randomisierung nicht möglich ist. Konzipiert wurden Scoresysteme an Patientenkollektiven; trotzdem könnten sie auch bei individuellen Therapieentscheidungen hilfreich sein: durch Klassifikation eines Zustands als besonders kritisch (hier würde der Therapeut zu zusätzlichen Behandlungsmaßnahmen aufgefordert werden); in der Verlaufsbeurteilung könnten Scores eine Therapie als ineffektiv einstufen helfen (keine quantifizierbare Besserung unter Therapie) und damit zum Überdenken und ggf. Ändern des Behandlungsplans führen [40].

Methodik. Scores versuchen, verschiedene, leicht erfaßbare Parameter zu werten. Je „pathologischer" die

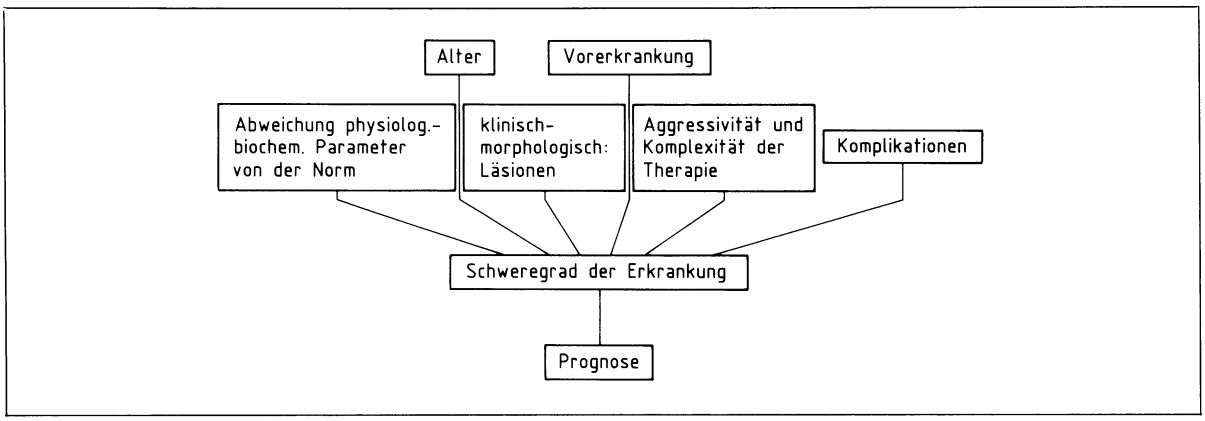
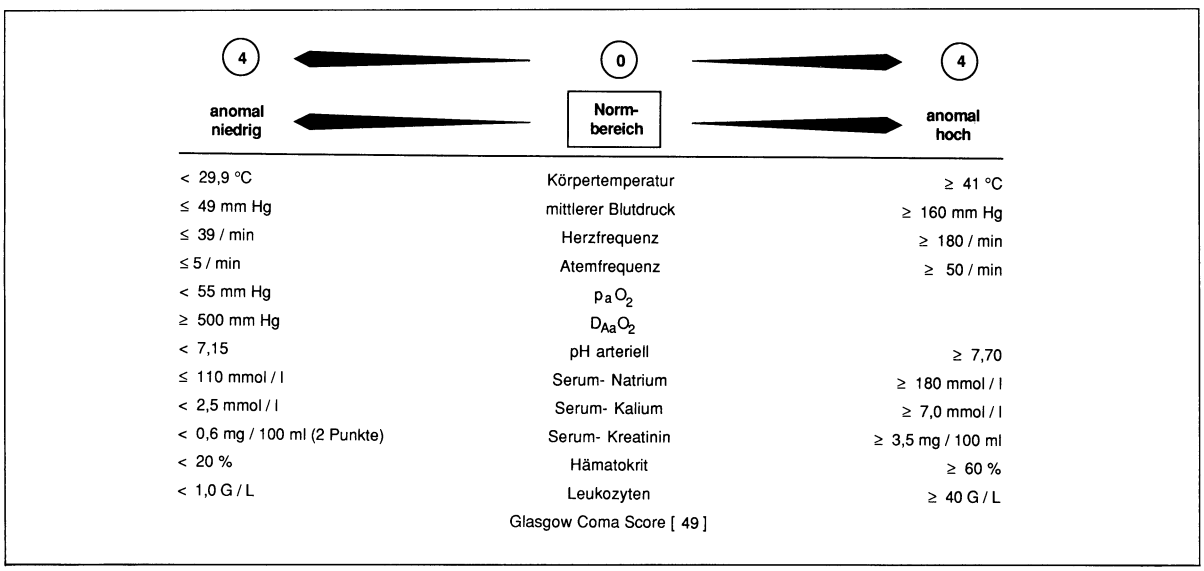


Abb. 9.17. Scores: Methodik [39]



4 anomal niedrig	0 Normbereich	4 anomal hoch
< 29,9 °C	Körpertemperatur	≥ 41 °C
≤ 49 mm Hg	mittlerer Blutdruck	≥ 160 mm Hg
≤ 39 / min	Herzfrequenz	≥ 180 / min
≤ 5 / min	Atemfrequenz	≥ 50 / min
< 55 mm Hg	p_aO_2	
≥ 500 mm Hg	$D_{Aa}O_2$	
< 7,15	pH arteriell	≥ 7,70
≤ 110 mmol / l	Serum- Natrium	≥ 180 mmol / l
< 2,5 mmol / l	Serum- Kalium	≥ 7,0 mmol / l
< 0,6 mg / 100 ml (2 Punkte)	Serum- Kreatinin	≥ 3,5 mg / 100 ml
< 20 %	Hämatokrit	≥ 60 %
< 1,0 G / L	Leukozyten	≥ 40 G / L
	Glasgow Coma Score [49]	

Abb. 9.18. APACHE-II-Score. Zusätzlich werden berücksichtigt: Alter (max. 6 Punkte) und Vorerkrankungen (max. 5 Punkte). (p_aO_2 arterieller Sauerstoffpartialdruck; $D_{Aa}O_2$ alveoloarterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz) [24]

Ausprägung eines Befundes ist, desto mehr Punkte werden unter der Hypothese [47] vergeben, daß eine stärkere Abweichung von der Norm mit einem höheren Schweregrad und somit einer schlechteren Prognose einhergeht. Dabei gehen unterschiedliche Parametergruppen ein (Abb. 9.17):

- die Abweichung physiologisch-biochemischer Befunde und Kenngrößen von der Norm (z. B. Tachykardie/Bradykardie, Leukozytose/Leukopenie, Hyperkaliämie/Hypokaliämie) (Abb. 9.18);
- das Vorhandensein und Ausmaß morphologischer Läsionen (z. B. Trauma, Wundinfekte);
- die Komplexität und Aggressivität der zur Stabilisierung des Patienten notwendigen Therapiemaßnahmen (z. B. Zahl und Art der Gefäßzugänge, Katecholaminbedarf, maschinelle Beatmung)
- das Auftreten von Komplikationen (z. B. Herzrhythmusstörungen).

Zusätzlich werden auch Daten wie Alter, Vorerkrankungen in einigen Scores herangezogen.

Aufgrund der unterschiedlichen Auswahl und Wertung von Patientenparametern können die einzelnen Scores z. B. als Multiorganversagen-Score (u. a. APACHE II, HIS) oder als Sepsis-Score (u. a. Elebute) klassifiziert und dementsprechend je nach Fragestellung eingesetzt werden.

Scorehöhe: Abhängigkeit vom Grundleiden. Ein mögliches Problem bei der Anwendung von Scoresystemen stellt die Abhängigkeit der Scorewerte von der Grundkrankheit [46] dar. So kann es auch bei Krankheitsbildern, die mit einer hohen Letalität einhergehen, erst spät zu einem Multiorganversagen kommen, so daß viele der von den Scores erfaßten Patientenvariablen zunächst noch im Normbereich liegen. In diesem Falle spiegeln Scores falsch-niedrige, somit zu günstige Werte vor. Dies trifft, wie bei Untersuchungen an einem

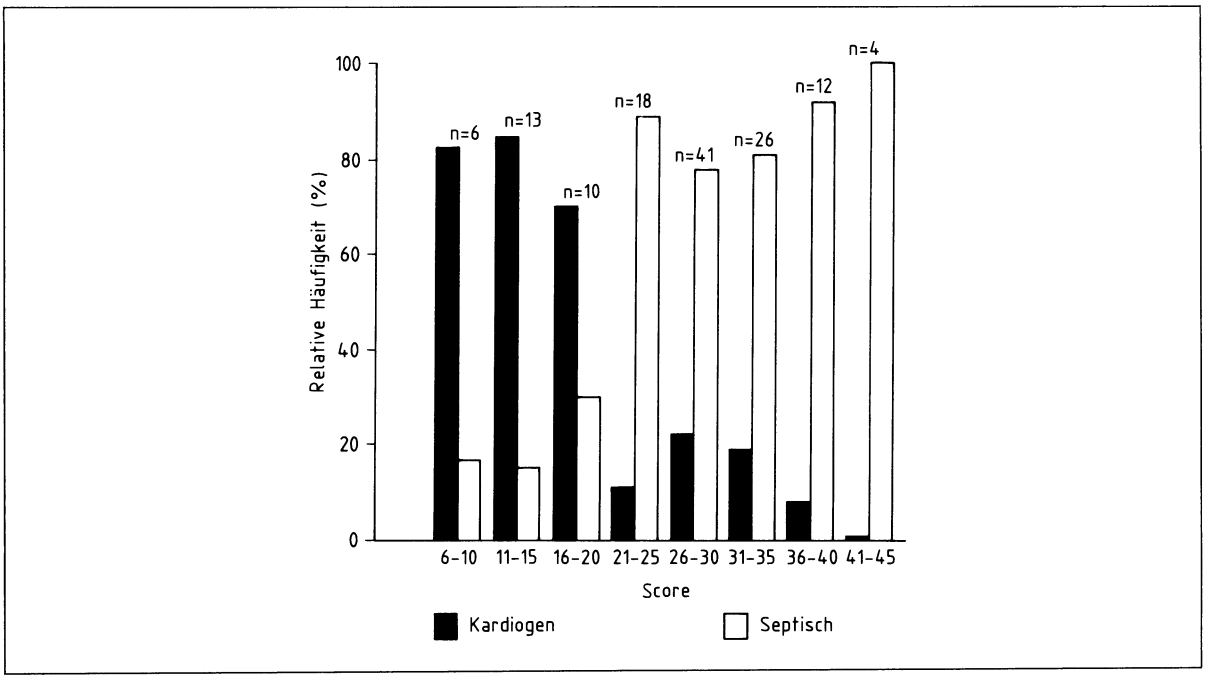


Abb. 9.19. APACHE-II-Score: Verteilung im kardiogenen und septischen Schock [39]

internistisch-kardiologischen Krankengut gezeigt werden konnte, z. B. für die Beurteilung von kardiogenem und septischem Schock durch Scores zu [39]. Für den mit hämodynamischen Messungen gesicherten septischen Schock mit Multiorganversagen ergaben 6 Scoresysteme (APACHE II, Elebute, Goris, HIS, SAPS und SSS) im Mittel signifikant höhere Werte als für den kardiogenen Schock, trotz höherer Letalität bei den Patienten mit kardiogenem Schock (Abb. 9.19). Eine ähnliche Abhängigkeit vom Grundleiden findet sich auch für therapieorientierte Scores. So konnte gezeigt werden, daß der TISS-Wert überlebender Patienten mit Intoxikationen in der gleichen Größenordnung wie der bei Nichtüberlebenden mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen liegt.

Differentialdiagnose. Aufgrund dieser Abhängigkeit der Scorewerte von der Grundkrankheit ist das Hinzuziehen von Scores bei differentialdiagnostischen Überlegungen hilfreich. Zum Beispiel kann die therapeutisch relevante Differenzierung zwischen kardiogenem und septischem Schock bei Patienten mit kardialen Vorerkrankungen häufig nur durch invasiv gewonnene hämodynamische Parameter (Herzindex, systemischer Gefäßwiderstand) erfolgen. Nichtinvasiv erhaltene Einzelparameter (Fieber, Leukozytose, Fibrinogen, Lactat) waren in dem untersuchten Krankenkollektiv (42 Patienten an insgesamt 130 Tagen) nicht signifikant verschieden hinsichtlich hämodynamisch gesichertem kardiogenem und septischem Schock [39]. Dagegen wiesen die Scores Elebute und APACHE II (Abb. 9.19) über die oben erwähnten signifikant höheren Mittelwerte hinaus auch eine gute Spezifität für den mit Multiorganversagen einhergehenden septischen Schock auf (Elebute: 90%; APACHE II: 82%), und zwar im höheren Punktebereich, in dem sich mehr als die Hälfte der Patienten befand. Diese Scores erscheinen somit zur nichtinvasiven Differentialdiagnose zwischen den beiden Schockformen in diesem Krankengut hilfreich.

9.5 Therapie

9.5.1 Allgemeiner Behandlungsplan

Schocktherapie hat um so mehr Aussicht auf Erfolg, je schneller es gelingt, die auslösenden Schockfaktoren (z. B. eine extreme Herzrhythmusstörung, ein myogenes Herzversagen, ein Volumendefizit, eine septische Infektion, akute Schmerzzustände, Thromboembolie etc.) in ihrer Auswirkung abzuschwächen oder sogar zu beseitigen. Daneben gibt es eine Reihe von allgemeinen Maßnahmen, die den Weiterungen des Schockverlaufs (Niereninsuffizienz, Lungenödem, respiratorische Insuffizienz, bestimmten Störungen der Mikrozirkulation) entgegenzuwirken versuchen.

Der größte Fehler in der Behandlung eines Schockzustands besteht darin, *einen* pathogenetischen Faktor überzubewerten und daneben andere, gleichfalls therapeutisch beeinflußbare Störungen zu vernachlässigen.

Für das praktische Vorgehen ergeben sich einige allgemeingültige Grundsätze, die sich, in zeitlicher Reihen-

folge ihrer Anwendung geordnet, in einem *Notfallplan* vereinigen lassen: Sofortmaßnahmen, ärztliche Nachsorge und Prophylaxe (s. folgende Übersicht). Hierbei wird der Nachteil einer gewissen Schematisierung durch die Praktikabilität des Regimes aufgewogen.

Schocktherapie (allgemeiner Behandlungsplan)
Sofortmaßnahmen 1. Beim akuten Herz-Kreislauf-Stillstand: externe Herzmassage und künstliche Beatmung. 2. Ausschluß bzw. Beseitigung von extremen Herzrhythmusstörungen: extreme Bradykardie oder extreme Tachykardie. 3. Behandlung eines akuten Myokardversagens (Sympathikomimetika, Vasodilatanzien, mechanische Assistsysteme). 4. Spezielle Maßnahmen bei Myokardinfarkt, Herztamponade, Thromboembolie, Blutungen und Entwässerung, Verbrennung, Sepsis, Anaphylaxie, Asphyxie, Intoxikation, Diabetes mellitus, bei Insektenstichen etc. 5. Ggf. symptomatische Maßnahmen (z. B. Sympathikomimetika, Sympathikolytika, Thrombolytika, Antikoagulanzien, Kortikosteroide, Sauerstoff, Sedierung; Beseitigung einer respiratorischen Insuffizienz, einer Azidose; Schmerzstillung, Volumenersatzmittel, Elektrolytersatz etc). 6. Intensivpflege: Lagerung, Flüssigkeitsbilanz, künstliche Ernährung, Überwachung der Vitalgrößen etc. 7. Behandlung von Komplikationen (Lungenödem, Niereninsuffizienz, zentrale Atemstörungen, Blutungen, Infektionen etc.).
Ärztliche Nachsorge und Prophylaxe 1. Behandlung des Grundleidens (Hypertonie, Hyperthyreose, Herzklappenfehler, Myokarditis, Infektion, Elimination von Blutungs- und Infektionsquellen, Entgiftung, künstliche Beatmung etc.). 2. Behandlung einer Herzinsuffizienz. 3. Spezielle Behandlungsmaßnahmen (z. B. Antikoagulanzien, Antiarrhythmika, Volumensubstitution, Blutkomponenten, Elektrolytersatz, Antibiotika, Kortikosteroide etc., Desensibilisierung bei Insektenstichallergie). 4. Intensivpflege.

9.5.2 Sofortmaßnahmen

Reanimation

Beim Syndrom des akuten Kreislaufstillstands zielen die therapeutischen Bemühungen darauf hin, mit Hilfe der externen Herzmassage und nötigenfalls Mund-zu-Mund-Beamtung die Vitalfunktion aufrechtzuerhalten; keine Bicarbonatsubstitution! [1a, 5a].

Ausschluß bzw. Beseitigung extremer Herzrhythmusstörungen

Die gezielte Notfalltherapie der akuten Kreislaufinsuffizienz setzt als nächsten Schritt eine einfache, wenngleich für das weitere Handeln entscheidende differentialdiagnostische Überlegung voraus, nämlich, ob ein als kardiogen vermuteter Schockzustand des betreffenden Patienten durch eine extreme Herzrhythmusstörung (Herzstillstand, extreme Bradykardie, extreme Tachykardie) erklärbar ist oder nicht. Diese Unterscheidung läßt sich in den meisten Fällen rasch und verhältnismäßig eindeutig durch die Auskultation des Herzens und mit Hilfe des EKG, dagegen nur unsicher durch Palpation der Gefäßpulse (z. B. Radialispuls) treffen.

Bei extremer Bradykardie

1. Flachlagerung.
2. Medikamentöse Therapie
   Orciprenalin (Alupent): Dosieraerosol (zu 0,75 mg) oder i. v.: 10–20 µg/min,
   Atropin: 0,5 mg s. c., i. v.
3. Schrittmachertherapie (transvenös, transkutan) [21].

Bei extremer Tachykardie

Antiarrhythmika (s. Kap. 8), ggf. elektrische Defibrillation. Intravenöse Zufuhr dieser Pharmaka durch Venenpunktion, Venae sectio oder durch Punktion der V. anonyma. Dagegen sind intrakardiale Injektionen in den meisten Fällen vermeidbar. Einzelheiten s. Kap. 8.

Behandlung eines akuten Myokardversagens

Aus den Gegebenheiten der Herzdynamik (s. S. 555) bieten sich therapeutisch mindestens 2 Möglichkeiten an, um den Herzauswurf beim akuten Myokardversagen zu steigern:

1. durch Verlangsamung einer schnellen Flimmerarrhythmie (Herzglykoside),
2. durch positiv-inotrope Eingriffe (Adrenalin, Dopamin, Dobutamin),
3. durch Verminderung einer vordem erhöhten Nachlast (Vasodilatanzien) (s. S. 600).
4. Mechanische Assistsysteme [45a] und S. 580, 587.

Häufig wirken mehrere nosologische Faktoren gleichzeitig auf das Herz ein, und zwar oft in dem Sinne, daß eine akute Noxe (z. B. eine Hypoxämie oder eine Herzrhythmusstörung) auf eine schon vorbestehende Funktionseinschränkung des Herzmuskels (chronische Herzinsuffizienz) trifft.

Herzglykoside

Indikation: schnelle Flimmerarrhythmie. Vorausgesetzt, daß eine Vorbehandlung mit Herzglykosiden nicht erfolgt ist und ein myogenes Versagen des Herzens als Schockursache wahrscheinlich ist, erfordert die Notfallsituation die Zufuhr von mindestens 2 (möglichst geteilten) Einzeldosen eines Herzglykosids mit schneller oder mittlerer Abklingquote in den ersten 4 h, z. B. 2mal 0,25 mg Strophanthin (z. B. Kom-

betin) oder 2mal 0,25 mg Digoxin (z. B. Lanicor) oder 2mal 0,4 mg Lanatosid-C (z. B. Cedilanid) oder 2mal 0,2 mg β-Methyl-Digoxin (Lanitop) und die Zufuhr von 2 weiteren Einzeldosen in den folgenden 12 h. Die 1. Tagesdosis beträgt hiernach annähernd 0,8-1,0 mg, die Erhaltungsdosis der folgenden Tage etwa die Hälfte (Strophanthin) oder ein Viertel davon (Digoxin). Im allgemeinen gilt die Regel, so schnell zu sättigen wie nötig, aber so langsam wie möglich (s. S. 650ff.).

Vorsicht ist dort am Platz, wo eine *herabgesetzte Glykosidtoleranz* erwartet werden muß: Hypokaliämie, ischämisches Herzleiden, Niereninsuffizienz, heterotope Reizbildung und bei AV-Überleitungsstörungen. Bei bradykarden Herzrhythmusstörungen ist die Verabreichung von Herzglykosiden kontraindiziert.

Ein vergleichsweise höherer Glykosidbedarf und damit auch eine höhere Glykosidtoleranz ist bei Hypertonikern, bei Tachyarrhythmie durch Vorhofflimmern und -flattern, am volumenbelasteten Herzen (z. B. Mitralinsuffizienz, Aorteninsuffizienz), bei Hyperthyreose und bei allen fieberhaften Zuständen in Rechnung zu stellen.

In der Herztherapie empfiehlt es sich daher, mit Glykosiden schneller oder mittlerer Abklingquote zu arbeiten und sich durch Verabreichung kleiner bis mittlerer Einzeldosen additiv und unter sorgfältiger Kontrolle der Herzfrequenz an die Vollwirkdosis heranzutasten. (Weitere Einzelheiten zur Glykosidtherapie s. S. 650ff.) Im Falle eines akuten myogenen Herzversagens (z. B. beim akuten Myokardinfarkt) wird man Dobutamin und Dopamin den Herzglykosiden vorziehen.

Tabelle 9.3. Sympathikomimetika und ihre Angriffspunkte an den Rezeptoren [28]

Substanz	Rezeptor			
	α	β_1	β_2	Dopaminerg
Adrenalin	+++	+++	++	–
Noradrenalin	+++	+	–	–
Dopamin	+++[a]	+++	+	+++
Dobutamin	(+)	+++	+	–

[a] Dopaminwirkung direkt und indirekt: Dopaminwirkung auf die Rezeptoren dosisabhängig: bis 3 µg/kg/min dopaminerge Stimulation, bis etwa 10 µg/kg/min überwiegend β-Stimulation, oberhalb 10 µg/kg/min ausschließlich α-Rezeptorenstimulation. Die indirekte Wirkung des Dopamins bedeutet eine Noradrenalinfreisetzung aus den präsynaptischen Vesikeln.

Tabelle 9.4. Empfehlungen zur Dosierung der verschiedenen Sympathikomimetika

Substanz	Handelsname	Initialdosis	Erhaltungsdosis
Adrenalin	Suprarenin	0,5-1,0 s. c. oder i. v.: intrabronch. 1-2 mg (1:10 verdünnt)	0,1-0,2 µg/kg/min
Noradrenalin	Arterenol	0,3-0,8 mg s. c., i. m.; 0,05-0,4 µ/kg/min	0,1-(0,2) µg/kg/min
Dopamin	Dopamin	200-1200 µ/min od. 1-30 µg/kg/min	2-5 (–10) µg/kg/min
Dobutamin	Dobutrex	2,5-10 µg/kg/min	2,5–7,5–(–10) µg/kg/min

Sympathikomimetika

Die Anwendung von Katecholaminen zielt auf deren vasokonstriktorische (oder α-adrenerge), auf ihre vasodilatatorische (oder β_2-adrenerge) und vor allem auf ihre myokardiale positiv-inotrope (oder β_1-adrenerge) Wirkung ab. Die Synthese von nicht natürlich vorkommenden Katecholaminen hat zu Substanzen mit isolierter oder kombinierter Ausprägung dieser einzelnen Wirkkomponenten geführt und dadurch eine Differentialtherapie mit Katecholaminen ermöglicht. Tabelle 9.3 soll vier wichtige Katecholamine qualitativ charakterisieren [28]:

Nicht indiziert sind in der Akuttherapie die orale Verabreichung von vasokonstriktorisch wirksamen Pharmaka oder intramuskuläre Injektionen. Auch haben sich Präparate mit zentralanaleptischer Wirkung beim Schock nicht bewährt.

Die i. v.-Zufuhr von Sympathikomimetika vom Typ des Noradrenalins ist bei einem progredienten Schockzustand mit drohender Bewußtlosigkeit unumgänglich (Minutendosis von Noradrenalin - Arterenol zwischen 5 und 20 µg i. v.). Absolute Indikation beim vasal-peripheren Schock (s. Übersicht S. 550). In jedem Falle sollen systolische Blutdruckwerte von annähernd 90-100 mm Hg erreicht, aber nicht überschritten werden, um die Perfusion lebensnotwendiger Organe (Herz, Gehirn) aufrechtzuerhalten. Jedoch ist die unkritische Anwendung vasokonstriktorischer Medikamente im Schock wegen der hierdurch induzierten Durchblutungsdrosselung der übrigen Organperipherie und wegen der Begünstigung intravasaler Gerinnungsvorgänge bedenklich. Bei dekompensierter metabolischer Azidose nimmt die Ansprechbarkeit der Widerstandsgefäße auf Noradrenalin ab.

Die zentrale Indikation zur Katecholamintherapie stellt das *myokardiale Pumpversagen* dar. Die Idealforderung nach einem rein positiv-inotropen Pharmakon (selektiver β_1-Rezeptorenstimulator) wird am ehesten vom Dobutamin (Dosierung s. Tabelle 9.4) erfüllt: Am nichtischämischen Herzen wird die Wandspannungsreserve angehoben, das Schlagvolumen steigt an, und zwar gewöhnlich ohne Erhöhung des diastolischen

Ventrikeldruckes (Vorlast); diastolischer und mittlerer Blutdruck steigen bis zum mittleren Dosisbereich nicht oder nur minimal an. Die vom Dopamin berichteten nachteiligen Wirkungen (s. unten) wurden mit Dobutamin nicht beobachtet [8].

Dopamin (Dosierung s. Tabelle 9.4) wirkt am Herzen positiv-inotrop und hat den Vorteil, neben einer Vasokonstriktion von Haut- und Muskelgefäßen gleichzeitig die Nieren- und Mesenterialdurchblutung zu vergrößern und die Wirksamkeit von Diuretika zu steigern. Nachteilige Wirkungen: Im höheren Dosierungsbereich steigen Herzfrequenz, systemischer Gefäßwiderstand und die Drücke in der Lungenstrombahn sowie die arrhythmogene Wirkung an. Nicht selten wird nach Beendigung einer Dopamininfusion eine anhaltende Depression von Schlagvolumen und Herzzeitvolumen beobachtet.

Beim *perakuten Pumpversagen:* i. v. - Bolusinjektion von Adrenalin (1 mg der Lösung 1:1000 werden auf 10 ml verdünnt, fraktionierte Gabe dieser Lösung 1-2 ml als Bolus, ggf. wiederholt kombiniert mit Herzdruckmassage, O_2-Zufuhr, ggf. Intubation). Ist ein Patient mit Herzstillstand bereits intubiert und läßt sich nicht rasch ein venöser Zugang legen, sollte Adrenalin in physiologischer Kochsalzlösung (10 ml) in einer Dosis von 1-2 mg intratracheal gegeben werden. Anschließend sollte mehrfach kräftig beatmet werden, damit eine endobronchiale Resorption erfolgt. Nach endobronchialer Anwendung sollte die Adrenalingabe, sofern notwendig, erst nach 10-15 Minuten wiederholt werden. Praktikabler erscheint es, nach einer ersten endobronchialen Gabe, falls erforderlich, bei Wiederholung das Adrenalin intravenös zu verabreichen [28].

Die zusätzliche Anwendung von Glukose-(40 g) Insulin (20 E), innerhalb von 15 min i. v. verabreicht, ist gleichfalls positiv-inotrop wirksam und als additive Maßnahme beim akuten Myokardversagen mit Schockfolge zu empfehlen.

Vasodilatanzien

Durch den Einsatz von Vasodilatatoren wird eine diastolische (Vorlast) oder/und systolische Entlastung (Nachlast) des Herzens angestrebt mit dem Ziel der

- Abnahme der Lungenstauung und Dyspnoe durch Abnahme des venösen Rückstroms (Vorlast),
- Verbesserung der Ventrikelfunktion durch Abnahme der Nachlast,
- Abnahme des myokardialen Sauerstoffverbrauchs mit Senkung der Ischämiegefährdung des Myokards.

Der therapeutische Nutzen einer individuell dosierten Dopamin- (oder/und) Dobutamininfusion in Kombination mit Nitroglyzerin (20-40 µg/min; 0,75-6 mg/h) besteht bei akuter Linksherzinsuffizienz darin, daß damit eine Steigerung des Herzzeitvolumens bei gleichzeitiger Druckminderung im kleinen Kreislauf (einschließlich des enddiastolischen linken Füllungsdrucks) erreicht werden kann. Die Dosis von Nitroglyzerin sollte so gewählt werden, daß es nicht zu einem unerwünschten Blutdruckabfall kommt. Ähnlich wirksam ist die Kombination von Dopamin mit Nitroprussid (25-500 µg/min) oder mit Phentolamin (Regitin; 0,1-2 mg/min) unter fortlaufender arterieller Blutdruckkontrolle (s. hierzu auch Abb. 11.35, S. 674).

Vorkehrungen bei der Anwendung von Nitroprussidnatrium

Wird Nitroprussid bei der Linksherzinsuffizienz und Zustand nach Infarkt angewandt, sollten folgende Richtlinien beachtet werden:

1) Ausgangswerte der Hämodynamik mit Messung des linksventrikulären Füllungsdruckes, des Herzminutenvolumens, des peripheren Widerstandes und des arteriellen Druckes (blutig).
2) Nur Patienten mit einem Füllungsdruck über 15 mm Hg und einem Herzminutenvolumen unter 2,5 l min/m^2 sind Kandidaten für eine Nitroprussidtherapie.
3) Patienten mit niedrigem Blutdruck, insbesondere mit einem diastolischen Druck unter 60 mm Hg und ausgesprochen stark erniedrigtem Herzminutenvolumen sind primär nicht mit Nitroprussidnatrium zu behandeln, da es sich in der Regel um Patienten mit kardiogenem Schock handelt. Hier ist eine Therapie mit vasopressorischen Substanzen oder der intraaortalen Ballonpulsation angezeigt. Nitroprussid kann dann kombiniert werden.
4) Die initiale Nitroprussiddosis muß sehr niedrig sein: 10-20 µg/min.
5) Unter ständiger hämodynamischer Überwachung wird die Dosis von Nitroprussid alle 10-15 min um 10-20 µg/min erhöht. Maximale Dosen liegen im Bereich von 400 µg/min.
6) Beibehaltung derselben Infusionsrate, wenn es zum Anstieg des Herzminutenvolumens mit Abnahme des peripheren Widerstandes und des linksventrikulären Füllungsdruckes gekommen ist. Besondere Beachtung des arteriellen Blutdrucks.
7) Der linksventrikuläre Füllungsdruck sollte im Bereich zwischen 14 und 18 mm Hg gehalten werden.
8) Wenn der arterielle Blutdruck abfällt, ohne daß das Herzminutenvolumen zunimmt oder der linksventrikuläre Füllungsdruck abnimmt, wird die Nitroprussidzufuhr unterbrochen.

Eine geringgradige Zunahme des arteriellen Blutdrucks, der arteriellen Blutdruckamplitude und ein leichtes Absinken des zentralen Venendrucks zusammen mit der Steigerung der Diurese weisen auf einen Anstieg des Herzminutenvolumens und auf einen Anstieg des Herzminutenvolumens und auf eine verbesserte periphere Perfusion hin.

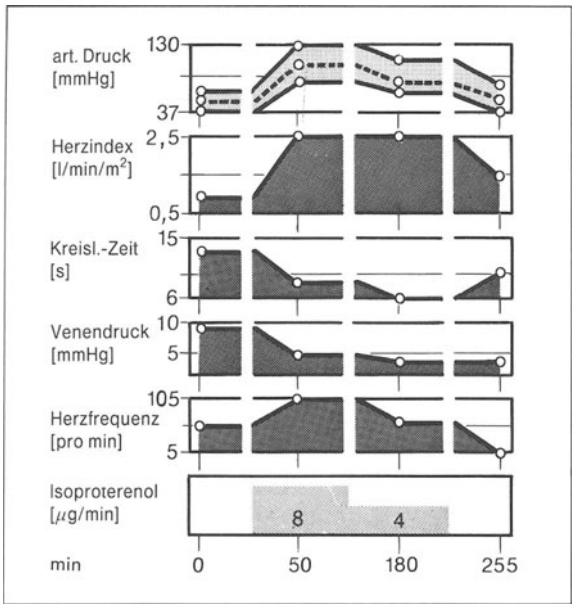


Abb. 9.20. Hämodynamik beim septischen Schock während Isoproterenol-Infusion. Man beachte den Anstieg des Herzauswurfs und des arteriellen Blutdrucks bei gleichzeitigem Absinken des Venendrucks [58]

Zum therapeutischen Vorgehen bei akuter Linksherzinsuffizienz mit Lungenödem s. S. 595 ff.
Die Anwendung von Sympathikomimetika mit positiv-inotroper und chronotroper sowie gefäßerweiternder Wirkung (Isoproterenol, ein β-Rezeptorenagonist) wie auch von Sympathikolytika (Blockade der α-Rezeptoren) [Phenoxybenzamin (Dibenzylin), Phentolamin (Regitin)] beschränkt sich auf Zustände mit arteriolärer Vasokonstriktion bei normalem oder erhöhtem Venendruck und erfordert laufende arterielle und venöse Durckmessung und notfalls Volumensubstitution mit einer Kolloidlösung. Eine geringgradige Zunahme des arteriellen Blutdrucks, der arteriellen Blutdruckamplitude und ein leichtes Absinken des zentralen Venendrucks, zusammen mit Steigerung der Diurese, weisen auf einen Anstieg des Herzminutenvolumens und auf eine verbesserte periphere Perfusion hin (Abb. 9.20). Am ischämischen Herzen ist die Zufuhr von Isoproterenol wegen des hierdurch induzierten gesteigerten O_2-Verbrauchs nicht unbedenklich. Ferner wurden selbst im niedrigen Dosierungsbereich (<5 µg/min) bedrohliche tachykarde Herzrhythmusstörungen beobachtet.

Intraaortale Ballonpulsation

Eine nichtmedikamentöse Maßnahme zur Verminderung der Nachlast stellt *das Verfahren der intraaortalen Ballonpulsation* dar: Ein über die A. femoralis in die Aorta descendens eingebrachter Doppelballonkatheter fördert in der Diastole bei intaktem Aortenklappenschluß den Rückstrom des intraaortalen Blutvolumens zum Herzen hin und bewirkt damit eine Steigerung der koronaren Perfusion. In geeigneten Fällen wurde ein Verschwinden ischämischer ST-Hebungen sowie eine Besserung der Schocksymptomatik beobachtet. Apparativ aufwendig, risikobelastet und an ein erfahrenes Team gebunden, gelangt diese Methode derzeit nur in wenigen Zentren zum Einsatz. Indikationen: instabile Angina pectoris mit akutem Myokardversagen *vor* koronarchirurgischem Eingriff; postoperatives low-output-Syndrom, Septumruptur und akute Mitralinsuffizienz nach Myokardinfarkt *vor* herzchirurgischem Eingriff.

9.5.3 Spezielle Maßnahmen

Myokardinfarkt

Sauerstoffzufuhr, Schmerzstillung und Antikoagulanzien (einschließlich Thrombolyse), ggf. positiv-inotrope Pharmaka (Herzglykoside, Dopamin, Dobutamin), Verminderung der Nachlast (Nitrite, Nitrate, Phentolamin, intraaortale Ballonpulsation), Beseitigung von tachykarden und bradykarden Herzrhythmusstörungen. Bei Septumruptur, akuter Mitralinsuffizienz: Erwägung eines herzchirurgischen Notfalleingriffs (s. S. 587).

Lungenembolie

Sedativa, Sauerstoffzufuhr, Antikoagulanzien oder Thrombolyse, gefäßerweiternde Pharmaka, ggf. Embolektomie (s. S. 487).

Tamponierender Herzbeutelerguß

Punktion und Drainage (s. S. 200 ff.).

Anaphylaktischer Schock

Hierher gehören die Allgemeinreaktion nach wiederholter Fremdeiweißinjektion (z. B. artfremdes Serum bei passiver Immunisierung, Ovalbumin), die besondere Verlaufsform der kutanen Anaphylaxie am sensibilisierten Organismus (z. B. Insektengifte), Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel (z. B. Penicillin, Analgetika aus der Pyrazolreihe, Chinidin, jodhaltige Kontrastmittel), die Antigen-Antikörper-Reaktion bei Blutgruppeninkompatibilität, durch inkomplette Autoantikörper hervorgerufene Hämolysen (z. B. vom Typ Lederer-Brill) sowie sinngemäß die Kreislaufwirkungen von Histamin. Ein anaphylaktischer Schock ist selten, jedoch stets akut lebensbedrohlich. Leitsymptome: Urtikaria, „allergisches Ödem", Hitzegefühl, Übelkeit und Erbrechen, Bronchospasmus, Blutdruckabfall, Bewußtlosigkeit.

Sofortmaßnahmen

1. Kopf-Oberkörper-Tieflage,
2. venösen Zugang schaffen,
3. Volumensubstitution i. v. (Elektrolytlösungen, Plasmaexpander, Humanalbumin (s. S. 583),
4. Adrenalin i. v. Nach Verdünnen von 1 ml der handelsüblichen Epinephrinlösung (1:1000) auf 10 ml werden zunächst davon 1-3 ml unter Puls- und Blutdruckkontrolle langsam i. v. injiziert, ggf. Erhöhung dieser Dosierung,
5. Glukokortikoide i. v. (100-200 mg Prednisolon), ggf. Wiederholung dieser Dosis,
6. spezifische Blockade der Histaminfreisetzung (s. unten).

Vorgehen bei bekannter Kontrastmittelallergie (Prophylaxe)

Bei einer positiven Allergieanamnese und besonders bei früherer Kontrastmittelreaktion erhöht sich das Risiko einer Kontrastmittelnebenwirkung um ein Mehrfaches. Bei derartigen Patienten sollte möglichst auf Untersuchungen ohne Kontrastmittelanwendung ausgewichen werden. Sollte dies aus zwingenden Gründen nicht möglich sein, wird folgendes Vorgehen empfohlen:

1. 20-30 min vor der Kontrastmittelgabe sollte die i. v.-Injektion von Dimethinden (Fenistil) 0,1-0,5 mg/kg = 2 Ampullen vorgenommen werden.
2. Gleichzeitige Gabe von Cimetidin (Tagamet) 5 mg/kg i. v. = 2 Ampullen.
3. Die Gabe von 100 mg Decortin H am Abend vor der Kontrastmittelgabe ist fakultativ, ferner die Gabe von 40-120 mg Methylprednisolon oder 4-12 mg Betamethason mindestens 30 min vor der Kontrastmittelgabe.
4. Empfohlen wird ferner die Verwendung von nichtionischen Kontrastmitteln wegen der angeblich besseren kardiovaskulären Verträglichkeit, insbesondere bei patienten mit eingeschränkter Herzleistung.
5. Bereitstellung des Notfallinstrumentariums (einschließlich Intubationsbesteck, Sauerstoffquelle).

Vasal-peripherer Schock

Die Therapie des vasal-peripher ausgelösten Schocks ist auf die *Elimination kausaler Faktoren* (z. B. Antihypertensiva, allgemeiner Natriummangel, Schmerzzustände, Mineralokortikoiddefizit, Stehbelastung, Anaphylaxie) und symptomatisch auf die Beseitigung einer sekundären Hypovolämie (Zufuhr von Plasmaexpandern unter Venendruckkontrolle!), einer Herzinsuffizienz und einer Azidose gerichtet.

Therapie des hypovolämischen Schocks

- *Lagerung und Schmerzstillung*
- *Volumenersatz* (unter Venendruckkontrolle)
  Dextran (Macrodex 6% mit 0,9% NaCl)
  Hydroxyäthylstärke (HAES 200/0.5, 6%)
  Gelatine (Haemaccel)
  Humanalbumin (5%)
  Ringer-Lösung
  ggf. Bluttransfusion
- *Kausaltherapie und Prophylaxe*
  Ösophagusvarizenblutung:
  - synthetische Vasopressinanaloge (z. B. Glycylpressin), Ballontamponade, ggf. Venensklerosierung, chirurgische Blutstillung

  Akute Magen-Duodenal-Blutung:
  - Magenspülung mit Eiswasser, Somatostatin, Notendoskopie, ggf. endoskopische Laserbehandlung oder operativer Eingriff

  Überdosierung von Dicumarolen:
  - Vitamin K (Konakion), Gerinnungsfaktoren (PPSB), Frischplasma

  Überdosierung von Heparin
  - Unterbrechung einer Heparintherapie
  - Protaminsulfat (Protamin-Roche)

  Überdosierung von Streptokinase:
  - Trasylol, ε-Aminocapronsäure

  Coma diabeticum:
  - Insulin, Kolloidlösung, Elektrolytsubstitution, Alkalizufuhr

  Hämorrhagische Diathesen:
  - ggf. Thrombozytentransfusion, Frischplasma, Prothrombinkonzentrate (PPSB), Cohn-Fraktion I, Fibrinogen etc.

  Addison-Krise:
  - Physiologische NaCl-Lösung, Hormonsubstitution

  Vena-cava-Thrombose:
  - Thrombolytika (Streptokinase), Antikoagulanzien

  Akute Pankreatitis:
  - Nahrungsentzug, Magensaftdrainage, Elektrolytsubstitution, Peritonealdialyse, ggf. Peritonealdrainage mit Spülung bzw. Frühoperation („Nekrosektomie")

  Sepsis:
  - Gezielte Antibiotikatherapie, Beseitigung bzw. Drainage der Infektionsquelle, ggf. Kortikosteroide, Peritonealspülung, Immunglobulinsubstitution

  Verbrennung:
  - Sedierung am Notfallort, bedarfsadaptierte Infusionstherapie (Humanalbumin 5%), hochdosierte Penicillinprophylaxe (Gasbrand!), ggf. chirurgische Erstversorgung, aseptische und antiseptische Maßnahmen
- *Zusätzliche (fakultative) Maßnahmen*
  (nur nach sorgfältiger Abwägung der Indikation!)
  Sympathikomimetika (Noradrenalin, Dopamin, Orciprenalin)
  Sympathikolytika (Phentolamin, Phenoxybenzamin etc.)
  Mannitinfusion (Osmofundin 20%)
  Furosemid (Lasix)
  Beatmung
  Thrombolytika (Streptase)
  Antikoagulanzien (Heparin: Liquemin)
  Niedermolekulares Dextran (Rheomacrodex 10% mit 0,9% NaCl)
  Kortikosteroide

Septischer Schock

Therapieplan beim septischen Schock:

- Gezielte Antibiotikatherapie,
- venendruckkontrollierte Volumenersatztherapie,
- Heparinprophylaxe der intravasalen Gerinnung,
- Elimination des zirkulierenden Endotoxins (durch Antiseren, z. B. Pseudomonasimmunglobulin, Plasmapherese, Immunabsorption, Immunglobulin-G),
- Eradikation bakterieller Herdinfektionen (z. B. bakterielle Endokarditis),
- Immunglobulinsubstitution (z. B. Antipseudomonasimmunglobulin, Psomaglobin),
- vasokonstriktorisch wirksame Sympathikomimetika,
- hochdosierte Kortikosteroidmedikation? [50].

Toxinschocksyndrom

- Abszeßdrainage,
- β-lactamase-resistente Antibiotika (Clindamycin u. a.),
- Volumensubstitution.
- Plasmapherese?
- Kortikoide?

Prophylaxe: Menstruationshygiene.

Hitzschlag

Hitzschlag, Hitzeerschöpfung und Hitzekrämpfe sind die wichtigsten Folgeerscheinungen der exogen induzierten Hyperthermie. Beim Hitzschlag, der schwersten Form der Hitzekrankheit, finden sich funktionelle oder morphologische Schädigungen fast aller Organe. Klinisch stehen zentralnervöse und kardiovaskuläre Symptome im Vordergrund.
Wichtigste Maßnahme ist die rasche Senkung der Körpertemperatur durch flächenhafte Hautkühlung. - Die Intubation verhindert bei bewußtseinsgetrübten, häufig erbrechenden Patienten eine Aspiration und ermöglicht eine Hirnödemprophylaxe durch Hyperventilation und Verabreichung von Etomidat. - Die Flüssigkeitszufuhr richtet sich nach klinischem Bild, Blutdruck und Urinausscheidung, ggf. Verabreichung von Dopamin zur Steigerung der renalen Perfusion.

Intoxikationen

Gegebenenfalls Magenspülung, forcierte Diurese, Beseitigung von Vitalstörungen, Antidote, Hämodialyse, Hämoperfusion.

Asphyxie

Beseitigung eines aspirierten Fremdkörpers, ggf. Fiberbronchoskopie mit Bronchiallavage, künstliche Beatmung, Koniotomie, Nottracheotomie.

Hämolytischer Transfusionszwischenfall

Unterbrechung der Bluttransfusion, hohe Kortikoiddosierung, Kolloidlösung, ggf. Erythrozytensubstitution, Prophylaxe des Nierenversagens (s. S. 591).

Vasal-peripherer Schock

Die Therapie des vasal-peripher ausgelösten Schocks ist auf die *Elimination kausaler Faktoren* (z. B. Vasodilatanzien, allgemeiner Natriummangel, Schmerzzustände, Mineralokortikoiddefizit, Stehbelastung, Anaphylaxie) und symptomatisch auf die Beseitigung einer sekundären Hypovolämie (Zufuhr von Plasmaexpandern unter Venendruckkontrolle!), einer Herzinsuffizienz und einer Azidose gerichtet.

Hypovolämischer Schock

Der Therapieplan beim hypovolämischen Schock folgt den in der Übersicht (S. 581) aufgeführten Gesichtspunkten:

1. Lagerung und Schmerzstillung,
2. Volumenersatz,
3. Kausaltherapie,
4. zusätzliche (fakultative) Maßnahmen,
5. Prophylaxe.

Generell muß bei allen Schockzuständen, selbst wenn diese nicht primär durch einen Volumenverlust entstanden sind, sekundär mit einer Hypovolämie gerechnet werden. Dabei ist zu beachten, daß aufgrund der Mikrozirkulationsstörung und der sekundären Volumenverluste oft weit höhere Volumina erforderlich sind, um die Makro- und Mikroperfusion sicherzustellen, als aufgrund des initialen Volumenverlustes bzw. Schockereignisses zu erwarten wäre. Die Fortschritte in der Schocktherapie der letzten Jahre sind v. a. durch eine konsequente Volumentherapie erzielt worden; es gibt kein anderes Medikament, welches bei bestehendem Volumenmangel die schockspezifische Mikrozirkulationsstörung aufheben könnte.
In der allgemeinen Schocktherapie gelten die *Grundsätze der venendruckkontrollierten Volumensubstitution,* und zwar zunächst in begrenzter Menge (bis etwa 1,5 l) mit künstlichen Plasmaersatzstoffen oder mit natürlichen Kolloiden, beispielsweise mit 5%igen Humanalbuminlösungen.
Beim hypovolämischen Schock stellt die *intravenöse Volumensubstitution* den entscheidenden Therapieschritt dar; nur durch Steigerung des venösen Rückstroms und des Herzminutenvolumens kann der reflektorisch ausgelöste Circulus vitiosus unterbrochen bzw. seine Entwicklung verhindert werden. Die Volumentherapie ist im Schock dann effizient, wenn sie sowohl eine Normalisierung der Makro- als auch der

Mikrozirkulation bewirkt. Besondere Bedeutung kommt hierbei der Fluidität des Blutes zu; ohne Verbesserung der im Schock beeinträchtigten rheologischen Eigenschaften des Blutes ist eine Aufhebung der Mikrozirkulationsstörung und eine ausreichende Versorgung der Gewebe mit Sauerstoff nicht zu erreichen. Daher sollte die *initiale Volumentherapie* möglichst mit kolloidalen Plasmaersatzmitteln erfolgen. Die bei Infusion von Kolloidlösungen obligate Hämodilution ist für den Erfolg der Schocktherapie entscheidend: Blut mit niederem Hämatokrit erfordert nämlich geringere Kräfte, um in der Endstrombahn von Stillstand wieder in Strömung überzugehen. Durch Verminderung der viskösen Komponente des peripheren Gefäßwiderstands bewirkt die Hämodilution eine Senkung des Afterloads und eine Verbesserung der Fließbedingungen des Blutes in allen Abschnitten des Kreislaufs. Bereits eine geringfügige Senkung des Hämatokrit hat eine überproportionale Steigerung der Fluidität des Blutes, v. a. im Bereich der postkapillären Venolen, zur Folge [31]. In der initialen Schocktherapie sind aufgrund ihres Dilutionseffekts isoonkotische Kolloidlösungen dem Vollblut, Erythrozytenkonzentraten, aber auch allen kristalloiden Lösungen überlegen. Über den Weg einer induzierten normovolämischen Hämodilution kann – mit Ausnahme des länger bestehenden Schocks mit protrahierter Mikrozirkulationsstörung und massiver Erythrozytenaggregation – durch ausreichende Infusion von Kolloid die metabolische Azidose meist korrigiert werden. Vasoaktive Pharmaka bleiben in dieser Situation unwirksam, da sie nicht kausal in die schockspezifische Mikrozirkulationsstörung eingreifen.

Bei der primären Schocktherapie ist die Transfusion von Erythrozyten bzw. Vollblut – unabhängig von den allgemeinen Risiken – kontraindiziert, da sie die Mikrozirkulationsstörung eher verstärken würde. Ausnahmen sind extreme, z. B. intraoperative Blutverluste; dabei ist zu beachten, daß die Fluidität der Erythrozyten und deren Fähigkeit, Sauerstoff abzugeben, bei längerer Lagerdauer der Blutkonserven stark abnimmt.

Primärer Volumenersatz durch Kolloidlösung bewirkt zwar die gewünschte Verbesserung der Fluidität des Blutes, aber auch gleichzeitig eine Senkung des arteriellen Sauerstoffgehalts. Bei der Ermittlung des aktuellen Volumenbedarfs (Messung von zentralem Venendruck, PCWP, Herzminutenvolumen, Hautturgor, -temperatur, Urinausscheidung) muß daher auch der Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes kontrolliert und berücksichtigt werden.

Induzierte Hämodilution

Hämodilution im Rahmen der primären Schocktherapie bedeutet eine Verminderung der Konzentration aller Blutbestandteile, in erster Linie jedoch Senkung des Hämatokrit. Diese hat aufgrund der Verbesserung der Fluidität des Blutes bei Aufrechterhaltung von Normovolämie einen überproportionalen Anstieg des Herzminutenvolumens zur Folge, weshalb bis zu Hämatokritwerten von 27–30% die Sauerstofftransportkapazität bei ausreichendem Blutvolumen nicht unter die physiologischen Werte absinkt. Zahlreiche experimentelle und klinische Untersuchungen haben gezeigt, daß beim Hämatokrit von 30% ein optimaler Kompromiß zwischen Fluidität und Sauerstoffkapazität des Blutes vorliegt [52]. Ferner ist erwiesen, daß eine limitierte Hämodilution (Hämatokrit 27–30%) ohne Gefährdung der Sauerstoffgesamtversorgung toleriert wird, solange keine Hypovolämie besteht und die Koronarreserve nicht eingeschränkt ist. Es ist auch gesichert, daß die Mechanismen zur Kompensation eines Abfalls der Sauerstoffkapazität des Blutes ausreichen, um die Sauerstoffversorgung der vitalen Organe Herz und Gehirn, aber auch von Leber, Pankreas, Niere, Skelettmuskulatur und Haut, aufrechtzuerhalten [31].

Diese Erhaltung bzw. die Verbesserung der lokalen Sauerstoffversorgung bei induzierter Hämodilution beruht auf einer homogeneren Verteilung der Perfusion im Kapillarbereich als Folge der besseren Fluidität des Blutes. Der für die Versorgung des Gewebes mit Sauerstoff entscheidende kapilläre Hämatokrit sinkt erst unter seinen Normalwert ab, wenn der systemische Hämatokrit 20–17% unterschreitet. Der entscheidende Mechanismus für die Sicherstellung der Sauerstoffversorgung bei Hämodilution besteht in der Steigerung der Strömungsgeschwindigkeit der Erythrozyten im Kapillarbereich sowie in der Verstärkung der arteriolären Vasomotion [22].

Selbst bei schwerkranken Patienten wurde als ein optimaler Hämatokrit in der postoperativen Phase ein Wert im Bereich von 27–33% gefunden, sofern durch sorgfältige Volumentherapie für eine ausreichende nutritive Durchblutung gesorgt wird; beim Intensivpatienten wird empfohlen, die Hämoglobinkonzentration $<9{,}2$ g/dl, die arterielle Sauerstoffsättigung bei 95%, den Herzindex über 4,5 l/min^2 und die Sauerstoffextraktion $<31\%$ zu halten [13].

Kolloidale Blutersatzmittel

Die Schocktherapie sollte mit Lösungen künstlicher Kolloide eingeleitet werden. Zwar sind Humanalbumin und Plasmaproteinpräparate hervorragend für den Volumenersatz geeignet, sie stehen jedoch nicht in ausreichendem Maße zur Verfügung und sind sehr teuer und sollten daher für die Volumentherapie bei Patienten mit Hypoproteinämie eingesetzt werden. Ebensowenig sollte die Volumentherapie mit „fresh frozen plasma“ (FFP) erfolgen. FFP weist das gleiche Risiko bezüglich Übertragung von Non-A-Non-B-Hepatitis und des HIV-Virus wie Blut und zelluläre Blutbestandteile auf; eine Überlegenheit von FFP gegenüber künstlichen Kolloiden ist bei der Schocktherapie bislang nicht nachgewiesen worden.

Tabelle 9.5. Künstliche kolloidale Volumenersatzmittel zur Schock- und Volumentherapie [35]

Grundsubstanz	Handelspräparat	Konzentration [%]	Mw (Gewichtsmittel)	U (Uneinheitlichkeitszahl)	Intravasale Verweildauer [h]	Besonderheiten
Dextran	Macrodex	6	60000[a]	2,0	6	Antithrombotischer Effekt
	Macrodex	6	70000	1,85	6	
	Rheomacrodex	10	40000	1,4	2-3	
Hydroxyäthylstärke (HÄS)	Plasmasteril	6	450000	6,3	6	–
	HAES-Steril	6	200000	5,7	6	–
	HAES-Steril	10	200000	5,7	6	–
	Elohäst	6	200000	3,8	6	
	Expafusin	6	40000	2,0	2-3	Diuresefördernd
Vernetzte Gelatine	Haemaccel	3,5	35000	2,3	2-3	Diuresefördernd
Modifizierte Flüssiggelatine (MFG)	Physiogel	4	35000	2,2	2-3	Diuresefördernd
Oxypolygelatine	Gelifundol	5,5	30000	1,5	2-3	Diuresefördernd

[a] Dextran 60 in Deutschland und Österreich im Handel.
Mw Durchschnittliches Molekulargewicht (Gewichtsmittel). Je kleiner die Uneinheitlichkeitszahl *U*, Quotient aus *Mw* (Gewichtsmittel) und *Mn* (Zahlenmittel) ist, desto enger ist das Kolloid fraktioniert.

Gesicherte Indikationen für die Anwendung von FFP sind:

- Gerinnungsstörungen, bei denen der Ersatz isolierter Gerinnungsfaktoren nicht möglich ist;
- Notwendigkeit zur Aufhebung der Wirkung von Antikoagulanzien;
- Massivtransfusion, d. h. bei Transfusionsmengen, die innerhalb weniger Stunden das Blutvolumen des Patienten übersteigen;
- Defizienz von Antithrombin III,
- Immundefizienz und thrombotische, thrombozytopenische Purpura.

Kolloidale Volumenersatzlösungen sind in verschiedenen Zubereitungen auf der Basis von *Dextran, Gelatine* und *Hydroxyäthylstärke* verfügbar. Entscheidend für die Schocktherapie ist die intravasale Volumenwirksamkeit des Plasmaersatzmittels; diese hängt vom mittleren Molekulargewicht (MG), von der Verteilung der Molekulargewichte und der Konzentration des spezifischen Kolloids ab. Kolloidlösungen mit einem hohen Prozentsatz von Molekülen, deren MG unterhalb von 50000 Dalton liegt, verbleiben nur kurzfristig im Intravasalraum; daher sind für den längerfristigen Volumenersatz Kolloide mit einem mittleren Molekulargewicht über 50000 Dalton vorzuziehen.
Eine Übersicht über die klinisch gebräuchlichen Kolloidlösungen ist in Tabelle 9.5 gegeben. Für die Schocktherapie erscheinen besonders geeignet 6%iges Dextran 60 und die 6%-Lösungen von mittelmolekularer Hydroxyäthylstärke (HÄS 200/0,5 oder 200/0,62).
Der Vorteil von *Dextran* gegenüber Gelatine und Hydroxyäthylstärke besteht nicht allein in dem vorhersagbaren Volumeneffekt, sondern in den antithrombotischen Eigenschaften von Dextran und deren Effekten in der Mikrozirkulation. Diesen liegt eine Verminderung der Plättchen- und der Faktor-VIII-Aktivität sowie eine erhöhte Lysierbarkeit von Fibringerinnseln zugrunde. Diese Effekte sind zu unterscheiden vom Einfluß der Dextrane auf die Blutgerinnung; die Blutgerinnung wird verändert, wenn eine tägliche Dosis von 1,5 kg/KG Dextran überschritten wird. Beim Schwerverletzten fanden Carmona et al., daß nach Infusion von Dextran 70 die Hyperkoagulabilität des Blutes während der ersten 5 Tage nach Trauma signifikant vermindert ist [12].
Wie bei allen natürlichen und künstlichen Kolloiden können bei Patienten, die nicht im Schock sind, durch Infusion von Dextran anaphylaktoide/anaphylaktische Reaktionen ausgelöst werden. Es ist heute erwiesen, daß es sich bei schweren Dextranzwischenfällen um eine Immunkomplexanaphylaxie, vermittelt durch dextranreaktive Antikörper der Klasse IgG und IgG2, handelt.

Prophylaxe anaphylaktoider Reaktionen. Die Einführung der i. v.-Hapten-Prophylaxe (Dextran 1 = Promit) hat die schweren anaphylaktischen Reaktionen nach Dextraninfusion praktisch zum Verschwinden gebracht.
Vor einer Infusion von Dextran 40 oder 60 werden beim Erwachsenen 20 ml Promit langsam i. v. injiziert. Liegt zwischen 2 Infusionen ein Intervall von 48 h oder mehr, dann ist Promit erneut vor jeder dieser Infusionen zu injizieren. An prophylaktischen Maßnahmen sind außerdem möglich:

- klare Indikationsstellung,
- strenge Überwachung des Infusionsbeginns, d. h. der ersten 20–30 ml des kolloidalen Volumenersatzmittels,

- ausreichende Information über die Art der möglichen anaphylaktoiden Reaktionen: Urtikaria, Hypotension, Atemdepression, Schock.

Gelatinepräparate

Gelatinepräparate sind dem Dextran 60 und der mittelmolekularen HÄS (200/0,5) hinsichtlich ihres Volumeneffekts deshalb unterlegen, weil das mittlere Gewicht der Gelatinemoleküle unterhalb der Nierenschwelle liegt. Ein ausreichender Volumeneffekt kann daher nur durch Infusion größerer Volumina erzielt werden. Die nach Infusion von Gelatine rasch erfolgende renale Ausscheidung muß durch Nachinfusion kompensiert werden. Da Gelatine die Opsonierungsfunktion von Fibronektin reduziert, erscheint eine Dosisbegrenzung auch für Gelatine ratsam. Spezifische Effekte auf die Blutgerinnung sind nicht bekannt, antithrombotische Eigenschaften fehlen. Unverträglichkeitsreaktionen bei Infusion von Gelatinelösungen können durch Vorbehandlung mit H_1- und H_2-Rezeptorenblockern verhindert werden [35].

Hydroxyäthylstärke (HÄS)

Klinisch relevant sind v. a. die Hydroxyäthylstärkelösungen mit Molekülen von einem mittleren Molekulargewicht von 200000 und einem Substitionsgrad von 0,5 bzw. 0,62. Sie liegen als 6%- und 10%-Lösung vor. Der Volumeneffekt von HÄS (200/0,5) entspricht dem gleicher Volumina von 6%igem Dextran 60 bzw. 10%igem Dextran 40. Spezifische Vorteile sind gegenüber den Dextranen nicht vorhanden. Die Bedeutung der Speicherung von HÄS im RES ist noch nicht geklärt. Da HÄS ebenfalls eine Verminderung der Faktor-VIII-Aktivität bewirkt, kann die längerfristige Anwendung größerer HÄS-Mengen (> 1,2 g/KG/Tag HÄS) nicht mehr empfohlen werden. Spezifisch antithrombotische Eigenschaften sind für HÄS nicht nachgewiesen; der Pathomechanismus der Nebenwirkungen bei Infusion von HÄS ist nicht geklärt, daher ist eine Prophylaxe derzeit nicht möglich [35].

Hypertone Kochsalzlösungen

Hypertone Kochsalzlösungen (400–1200 mosm/l) wurden bereits vor Jahren auf ihre Effektivität in der Schocktherapie untersucht. Seit die klinischen Ergebnisse, von De Felippe et al. [14] bei Kurzzeitinfusion von 7,5%iger Kochsalzlösung (2400 mosm/l) erzielt, bekanntgeworden sind, werden hypertone Lösungen systematisch an Tiermodellen des hämorrhagischen, traumatischen und septischen Schocks auf ihre Effektivität hin untersucht.
Die Überlebensrate von Tieren im hämorrhagischen Schock konnte durch hypertone Kochsalzlösung hochsignifikant gesteigert werden, selbst wenn nur 10% des Volumendefizits durch die hypertone Salzlösung ersetzt worden waren [55]. Die neuesten Untersuchungen haben ergeben, daß durch Bolusinjektion von 7,2%iger NaCl-Lösung nicht allein die makrohämodynamischen Parameter (Herzminutenvolumen, Perfusionsdruck) normalisert werden, sondern gleichzeitig eine Steigerung der nutritiven Durchblutung in den vitalen Organen erzielt werden kann [26].
Dieser Effekt wird durch Flüssigkeitsumverteilung vornehmlich aus den Endothelzellen, dem Interstitium und den Erythrozyten zugunsten der freien intravasalen Flüssigkeit interpretiert. Hypertone Lösungen haben außerdem am Herz einen positiv-inotropen Effekt und verbessern über die immanente Hämodilution die arterioläre Vasomotion und dadurch die Verteilung des Blutflusses in der Endstrombahn [26].
Als besonders wirksam hat sich die *hyperosmolare/hyperonkotische Kochsalz-Dextran-Lösung* (7,2%iges NaCl und 10%iges Dextran 60) erwiesen; durch die Zugabe des hyperonkotischen Kolloids kann nämlich der Kreislaufeffekt der Salzlösung verstärkt und der Volumeneffekt zeitlich verlängert werden [25]. Derzeit wird der Stellenwert hypertoner Lösungen sowohl für die primäre Schocktherapie, aber auch für die Behandlung des refraktären Schocks und der Mikrozirkulationsstörung bei hyperdynamer Endotoxinämie und beim Endotoxinschock untersucht.

Isoosmolare Elektrolytlösungen

Bei allen Zuständen von allgemeiner Entwässerung (z. B. im diabetischen Koma, bei polyurischen Krankheitszuständen, gastroenteralen Wasserverlusten, bei der akuten NNR-Insuffizienz) ist die Zufuhr von kolloidfreien Elektrolytlösungen unumgänglich. Die zu einer ausreichenden Substitution in den ersten 12 h erforderlichen Volumina können beträchtlich sein und unter bestimmten Umständen (z. B. im Coma diabeticum) 8–10 l betragen.
Bei Überdosierung mit kolloidfreien Elektrolytlösungen drohen extravasale Sequestration mit Lungenödem (in erster Linie bei Patienten mit akutem Herzversagen und bei Niereninsuffizienz) und Hirnödem (bei toxisch Hirngeschädigten und bei Hochdruckenzephalopathie).
Spezielle volumentherapeutische Maßnahmen sind zusätzlich dann erforderlich, wenn etwa bei hochgradiger Anämie gewaschene Erythrozyten oder bei Verbrennungen Plasmafraktionen übertragen werden müssen.
Neben dem symptomatischen Volumenersatz ist die *Elimination von Blutungsquellen* und die Erkennung anderer Ursachen von Blutplasma- und Wasserverlusten für die Verhütung und für die Beherrschung eines hypovolämischen Schocks entscheidend (s. Übersicht S. 550).

Alkalitherapie

Bei renal bedingter metabolischer Azidose mit Abfall der Bikarbonatkonzentration <15 mval/l und des Blut-pH-Wertes $\leq 7{,}2$ ist Bikarbonatsubstitution oder Dialyse indiziert.
Dosierung: Defizit (mval) = Körpergewicht (kg) · 0,40 (normale Bikarbonatkonzentration minus aktuelle Bikarbonatkonzentration).
50% des errechneten Defizits werden über 12 h infundiert. Bei pH-Werten $>7{,}30$ soll die Bikarbonatzufuhr unterbrochen werden. Die Verwendung lactathaltiger Lösungen ist kontraindiziert. Keine Bikarbonatzufuhr bei akutem Herz-Kreislauf-Stillstand und bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz höheren Schweregrades [1 a, 5 a].

Antikoagulanzien und Thrombolytika

Häufigste Indikationen sind die Lungenembolie, der akute Gliedmaßenarterienverschluß und der akute Myokardinfarkt. – Im protrahierten Schock jeder Ätiologie treten Störungen der Mikrozirkulation in den Vordergrund (s. S. 558), bestimmen von sich aus den weiteren Verlauf mit und können bei drohender Verbrauchskoagulopathie durch den rechtzeitigen Einsatz von Heparin und in fortgeschrittenen Stadien von einer mit Streptokinase (z. B. Streptase) induzierten Thrombolyse aufgelöst werden. Beide Maßnahmen sind nicht ohne Risiko und erfordern fortlaufende Analysen des Gerinnungssystems (Thrombozyten, Quick-Test, Fibrinogenkonzentration, Antithrombin III u. a.; Dosierung und Kontraindikationen s. S. 558 ff.).

Beatmung

Sauerstoffzufuhr ist bei jedem Schock geboten, beim Schock mit Lungenödem absolut indiziert (Sondenende im Nasopharynx. Cave: Schleimhautemphysem!). Intubation jedes bewußtlosen Patienten. Bei zentraler Atemdepression und bei pulmonal bedingter respiratorischer Insuffizienz mit erniedrigtem pO_2 und erhöhtem pCO_2 ist eine endotracheale Intubation und eine assistierte oder kontrollierte Dauerbeatmung angezeigt (Einzelheiten s. S. 603). Auf medikamentöse Atemanaleptika kann verzichtet werden.
Jeder Patient im Schock ist von der Entwicklung eines Lungenversagens bedroht. Prädisponierend sind hierfür das Grundleiden, die Dauer des Schockzustands, der Grad der arteriellen Hypotension und das Alter des Patienten.
Die frühzeitige Intubation bietet die Vorteile der Bronchialabsaugung, der Verkleinerung des funktionellen Totraums und durch Verminderung der Atemarbeit eine Reduktion des Sauerstoffbedarfs. Besonders wichtig ist, daß bei Patienten mit Polytrauma, Sepsis, Pankreatitis, Peritonitis, Verbrennung, Thoraxtrauma sowie nach forcierter Reanimation nach Herzstillstand eine Störung der Permeabilität der pulmonalen Mikrogefäße vorliegen kann. In dieser Situation wird die Entwicklung eines ARDS durch zeitlich und qualitativ schlecht gesteuerte Volumenzufuhr, Absenkung des onkotischen Drucks des Plasmas durch Volumenersatz mit Kristalloidlösungen sowie Überladung des Kreislaufs mit Kolloiden und Kristalloiden begünstigt.
Zur Verbesserung der arteriellen Oxygenierung hat sich neben der Erhöhung der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration (F_iO_2) die Anwendung positiver endexpiratorischer Atemwegsdrücke bei Spontanatmung („continuous positive airway pressure", CPAP) bzw. maschineller Beatmung in Form von PEEP als zentrales Prinzip bewährt. Dabei muß angestrebt werden, mit möglichst niedriger inspiratorischer Sauerstoffkonzentration (F_iO_2) und niedrigen PEEP-Stufen den arteriellen pO_2 auf Werte von 80–90 mm Hg anzuheben, wobei die Altersabhängigkeit des arteriellen pO_2 zu berücksichtigen ist: $paO_2 = [(100 - 0{,}39) \cdot \text{Alter}$ [in Jahren].
Abhängig von der Atemarbeit und der Schwere der Gasaustauschstörung werden sowohl assistierte als auch kontrollierte Beatmungsverfahren eingesetzt. Die Anwendung von CPAP mit inspiratorischer Druckunterstützung, gefolgt von der synchronisierten intermittierenden maschinellen Ventilation (SIMV) und schließlich die kontrollierte Beatmung (CMV) erlauben eine stufenweise Übernahme der Atemarbeit des Patienten. Intrapulmonale Gasverteilungsstörungen, die aus der inhomogenen Verteilung elastischer und visköser Atemwegswiderstände resultieren, können durch die „inversed ratio ventilation" verringert werden. Diese Beatmung mit verlängerten Inspirationszeiten ermöglicht in Kombination mit dezelerierendem inspiratorischem Fluß eine Verbesserung der Oxygenierung des Patienten bei geringeren Atemwegsspitzendrücken, vermindertem Atemminutenvolumen auch bei reduziertem PEEP-Niveau.
Zweifellos ist die Beatmung mit PEEP die wirksamste Methode zur Verhütung lebensbedrohlicher Hypoxämien. Einige Untersuchungen deuten darauf hin, daß Beatmung mit PEEP bei frühzeitiger Anwendung zu einer geringeren Gesamtmortalität führt. Letztlich ist aber nicht eindeutig belegt, daß eine prophylaktische Anwendung von PEEP die ARDS-Inzidenz bei Risikopatienten oder die Langzeitüberlebensrate positiv beeinflußt.
Die therapeutische Wirkung von PEEP auf den pulmonalen Gasaustausch beruht nicht auf einer „Verdrängung" des Lungenödems. Vielmehr bleibt das extravaskuläre Lungenwasser unverändert oder steigt durch Behinderung des lymphatischen Abflusses sogar an. PEEP führt zu einer Rekrutierung vorher kollabierter bzw. minderventilierter Alveolen. Funktionell resultiert daraus eine Steigerung der häufig unter das Closingvolumen reduzierten funktionellen Residualkapazität mit Verminderung des Rechts-links-Shunts und schließlich Anstieg des systemischen paO_2. PEEP

ermöglicht damit bei niedrigeren inspiratorischen Sauerstoffkonzentrationen eine bessere arterielle Oxygenierung. Eine $F_iO_2 < 0{,}5$ gilt auch bei längerfristigem Einsatz von Sauerstoff als ungefährlich.
Neben den positiven Effekten auf die arterielle Oxygenierung begünstigt PEEP die Entwicklung von Barotraumen und hat nachteilige Wirkungen auf die Kreislauffunktion. Pathophysiologisch beruhen die hämodynamischen Nebenwirkungen vorwiegend auf der Abnahme des venösen Rückflusses zum Herzen und der damit verminderten Vorlast, als auch auf der Nachlasterhöhung des rechten Ventrikels durch Kompression des pulmonalen Gefäßbettes [17]. Das Ausmaß dieser Nebenwirkungen hängt ab von der Höhe des mittleren Atemwegsdruckes, der Compliance von Lunge und Thorax, vom intravasalen Blutvolumen und von der kardialen Pumpleistung.
Ein Abfall des Herzzeitvolumens kann grundsätzlich sowohl zur Abnahme des Rechts-links-Shunts - und damit zu einem höheren paO_2 - als auch bei vermehrter peripherer O_2-Ausschöpfung über eine verminderte gemischt-venöse O_2-Sättigung zu einer verschlechterten Oxygenierung führen. Als optimale PEEP-Niveaus wurden die endexspiratorischen Drücke definiert, die mit der größten Compliance, mit der Senkung der Shuntfraktion unter 20% oder mit dem größten Sauerstoffangebot bei geringster F_iO_2 einhergehen. Je nach Schweregrad des ARDS und abhängig von den individuellen kardialen Reserven, sind die Effekte von PEEP auf die O_2-Transportkapazität kaum vorhersagbar und müssen daher bei jedem Patienten individuell überprüft werden.
Das Auftreten von Barotraumen ist eine bedrohliche Komplikation jeder Form der Beatmung mit hohen Atemwegsdrücken. Bereits kleine Atemzugvolumina führen bei verminderter Lungencompliance zu hohen Spitzendrücken in den Atemwegen. Dies begünstigt insbesondere bei gleichzeitig vorliegender Pneumonie die Entwicklung eines Pneumothorax.
Als Alternative zur konventionellen Beatmung wird an einigen Zentren die *extrakorporale CO_2-Elimination* ($ECCO_2R$) über eine Silikonmembranlunge im venovenösen Bypass in Kombination mit einer niederfrequenten Überdruckbeatmung durchgeführt. Ziel dieses Konzepts ist die Unterstützung des pulmonalen Gasaustauschs bei möglichst geringer mechanischer Traumatisierung des verbliebenen, funktionsfähigen Lungengewebes. Die Behandlung der Hyperkapnie bei sehr fortgeschrittenem ARDS stellt dagegen nicht die primäre Indikation für die $ECCO_2$ dar. Eine Überlegenheit dieses aufwendigen und mit Risiken (z. B. Blutung) behafteten Verfahrens ist bislang nicht dokumentiert. Es sollte daher ausgewählten Patienten unter kontrollierten Bedingungen vorbehalten bleiben.
Ebenso erbrachte die *hochfrequente positive Druckbeatmung* (HFPPV) keine Senkung der Mortalität. Dieses Verfahren bietet allenfalls Vorteile bei eingetretenem Barotrauma mit Ausbildung bronchopleuraler Fisteln.

Behandlung hämodynamischer Störungen

Neben der Anwendung differenzierter Beatmungstechniken stellt die Behandlung hämodynamischer Störungen die zweite tragende Säule zur Sicherung der Gewebeoxygenierung des Patienten dar. Im Vordergrund stehen die pulmonale Hypertonie und daraus resultierend die eingeschränkte Pumpfunktion des rechten Ventrikels. Erschwert wird die Therapie durch die erhöhte alveolokapilläre Permeabilität und die hypoxische pulmonale Vasokonstriktion.
Auch bei Patienten mit ARDS läßt sich das Herzzeitvolumen (HZV) prinzipiell durch Veränderungen der Vorlast, der Inotropie und der Nachlast steigern. In der Praxis geschieht dies durch Volumenexpansion bzw. -restriktion, durch inotrope Pharmaka und durch Vasodilatanzien.
Die Volumensubstitution führt häufig in ein therapeutisches Dilemma: Schlagvolumen und Auswurffraktion des rechten Ventrikels sind aufgrund des erhöhten pulmonal-vaskulären Widerstands reduziert, müssen aber zur Sicherung eines adäquaten O_2-Angebots gesteigert werden. Unter diesen Bedingungen kann eine unüberlegte Volumensubstitution mit dem Ziel, die Vorlast - und damit das Schlagvolumen - zu steigern, eine erhebliche Dilatation des rechten Ventrikels bewirken. Infolge der beschränkten Dehnbarkeit des Perikards bei akuten Volumenänderungen kann dies zu einer linksventrikulären „Tamponade" durch den rechten Ventrikel führen. Erhöhte enddiastolische Drücke des linken Ventrikels bei gesteigerter alveolokapillärer Permeabilität verstärken zudem das interstitielle Lungenödem. In der Praxis sollte daher Volumen nur so lange zugeführt werden, wie das HZV ohne kritische Zunahme des PCWP gesteigert werden kann. Sowohl Kolloide als auch Kristalloide können in der Volumentherapie eingesetzt werden. Dabei ist weniger die Art als die Menge des eingesetzten Volumens von Bedeutung. Ein Volumenentzug unter den Bedingungen erhöhter PCWP-Werte ist sinnvoll, solange das für die O_2-Versorgung erforderliche HZV nicht kritisch gesenkt wird. Als Komplikation eines aggressiven Volumenentzugs kann sich ein akutes Nierenversagen entwickeln, insbesondere bei bereits eingeschränkter Nierenfunktion im Rahmen einer Sepsis. Um das HZV trotzdem aufrechtzuerhalten, werden oft inotrope und vasokonstriktorisch wirksame Substanzen angewandt. *Dobutamin* senkt bei ARDS-Patienten mit eingeschränkter myokardialer Pumpfunktion den PCWP. Dopamin bietet in niedriger Dosierung den Vorteil einer verbesserten Nierenperfusion. Ungünstig wirken sich bei Dobutamin, noch ausgeprägter bei Isoproterenol, eine Zunahme des Rechts-links-Shunts und ein Abfall des systemischen Blutdrucks aus.
Vasodilatanzien werden bevorzugt zur Senkung des pulmonal-arteriellen Widerstands und damit zur Reduktion der Nachlast des rechten Ventrikels eingesetzt. Der erwünschten Zunahme des HZV steht oft ein

gleichzeitiger überproportionaler Anstieg des Rechts-links-Shunts nachteilig gegenüber. Dieser Effekt kommt besonders bei Anwendung von Nitroprussid und Nitroglyzerin zum Tragen. Günstigere Wirkungen werden von Hydralazin und von vasodilatatorischen Prostaglandinen (PgE_1, PgI_2) berichtet. Ein positiver Effekt von PgE_1 wird nach neuen Untersuchungen in Frage gestellt. Außer durch Steigerung des Herzminutenvolumens kann das O_2-Angebot grundsätzlich auch über die Erhöhung des O_2-Gehalts des Blutes durch *Transfusion von Erythrozyten* gesteigert werden. Ob damit allerdings auch die Gewebeoxygenierung bei ARDS verbessert wird, ist umstritten. Die schlechteren Fließeigenschaften bei höherem Hämatokrit können über eine Zunahme des ohnehin erhöhten pulmonalen Gefäßwiderstands die Nachlast des rechten Ventrikels weiter steigern. Der dadurch bedingte Abfall des HZV kann daher zur Verminderung der O_2-Transportkapazität führen.

Mechanische Assistsysteme und Notfallchirurgie

Von den unterschiedlichen mechanischen Assistenzverfahren, mit denen vorübergehend die Pumpfunktion bei Linksherzinsuffizienz oder -versagen verbessert werden kann, hat bisher lediglich die intraaortale Ballongegenpulsation („intraaortic balloon pumping"; IABP) eine gewisse Bedeutung in der klinischen Routine erlangt. Durch den Einsatz der IABP, für den eine intakte Aortenklappe notwendige Voraussetzung ist, wird der diastolische Aortendruck erheblich gesteigert, was zu einer Verbesserung der koronaren Perfusion und damit des myokardialen Sauerstoffangebotes führt. Andererseits wird der systolische, früh- und enddiastolische Ventrikeldruck und damit der myokardiale Sauerstoffverbrauch verringert. Bei insgesamt 20% der Patienten hat die intraaortale Ballongegenpulsation Komplikationen wie Blutung, Gefäßverletzung, Ischämie des Beines, Embolie oder Infektion zur Folge. Die Komplikationsrate konnte durch Verbesserung von Implantationstechnik und Material in den letzten Jahren auf 10% reduziert werden. Der Ballonkatheter ist perkutan einfach, schnell und sicher zu plazieren. Von der initial hohen Erfolgsrate haben wahrscheinlich vor allem Patienten Nutzen, bei denen weiterführende Maßnahmen möglich sind [45a].

Andere Typen von assistierter Zirkulation, die das Prinzip der Herz-Lungen-Maschine abwandeln, sind technisch enorm aufwendig, erfordern z. T. thoraxchirurgische Eingriffe und befinden sich überwiegend noch in einem experimentellen Entwicklungsstadium. Es zeichnet sich aber für die weitere Zukunft eine Entwicklung ab, die auf den Versuch hinausläuft, den Patienten mit einem akuten Myokardversagen im Schock durch künstliche Perfusion über Stunden bis zu Tagen zu assistieren, um ihn im Falle der nicht wiederherstellbaren Herzfunktion der Herztransplantation zuzuleiten.

Neue Therapieansätze

Therapeutische Interventionen erscheinen dann erfolgversprechend, wenn sie allein oder kombiniert die Entstehung und Wirkung der komplex ineinandergreifenden *Mediatorsysteme* zu einem frühen Zeitpunkt hemmen. Dies setzt eine frühe und zuverlässige Identifikation des Patienten mit Risiko für die Entwicklung eines ARDS voraus. Allerdings gibt es bis heute weder klinische noch pathobiochemische Parameter, die eine empfindliche und spezifische Vorhersage erlauben. Solange diese Problem nicht gelöst ist, bleibt die Beurteilung neuer Therapieansätze auf multizentrische Studien angewiesen, da nur so eine genügend große Zahl gefährdeter Patienten erfaßt wird. Voraussetzung ist die einheitliche Definition der Diagnosekriterien des ARDS.

Ein vielversprechender Therapieansatz ist die *Elimination von Endotoxinen* (Abb. 9.21): Durch ein polyvalentes Antiserum mit Spezifität gegen das Core-Glycolipid von Endotoxinen konnte die Inzidenz und die Letalität des septischen Schocks bei abdominal-chirurgischen Patienten signifikant gesenkt werden. Diese Therapie ist jedoch wegen der geringen Verfügbarkeit und dem Infektionsrisiko gepoolter Antiseren eingeschränkt. Monoklonale Antikörper mit Spezifität gegen Endotoxine können diese Probleme in Zukunft lösen. Eine weitere therapeutische Option stellt die Elimination von Endotoxinen durch Adsorption an Polymyxin B dar [32].

Der Einsatz monoklonaler Antikörper mit Spezifität für γ-Interferon und TNF-α scheint ebenfalls erfolgversprechend, da beim tierexperimentellen sepsisinduzierten ARDS die Letalität beeindruckend gesenkt wird. Darüber hinaus eröffnen monoklonale Antikörper die Möglichkeit, die Adhärenz von PMNL an das Endothel zu hemmen. Hierdurch könnte der erste Schritt in der Entstehung von Organschäden durch Entzündungszellen verhindert werden.

Kortikosteroide. Absolut indiziert beim anaphylaktischen Schock (s. S. 581), beim Transfusionszwischenfall (s. S. 582), in der Addison-Krise und nach Insektenstichen bei entsprechender Allergie (100 mg wasserlösliches Hydrocortison bzw. 50 mg Prednison oder Prednisolon i. v.)! Sie sind grundsätzlich geeignet, in die inflammatorischen Reaktionen an mehreren Stellen einzugreifen. In vitro hemmen Kortikosteroide die komplementinduzierte Aggregation und Adhärenz von PMNL, die Freisetzung granulozytärer O_2-Radikale und lysosomaler Proteine sowie den Arachidonsäuremetabolismus. Allerdings zeigten prospektive klinische Studien, daß es auch durch frühe Anwendung hoher Kortikosteroiddosen beim Patienten mit Sepsis weder gelingt, die ARDS-Inzidenz zu senken noch die Rückbildung eines bestehenden ARDS zu fördern, noch die Überlebenschancen zu verbessern [50]. Vielmehr wurden in einigen Studien gehäuft sekundäre Infektionen und sogar eine höhere Letalität beobachtet. Einzelne Autoren empfehlen eine prophylaktische Anwendung

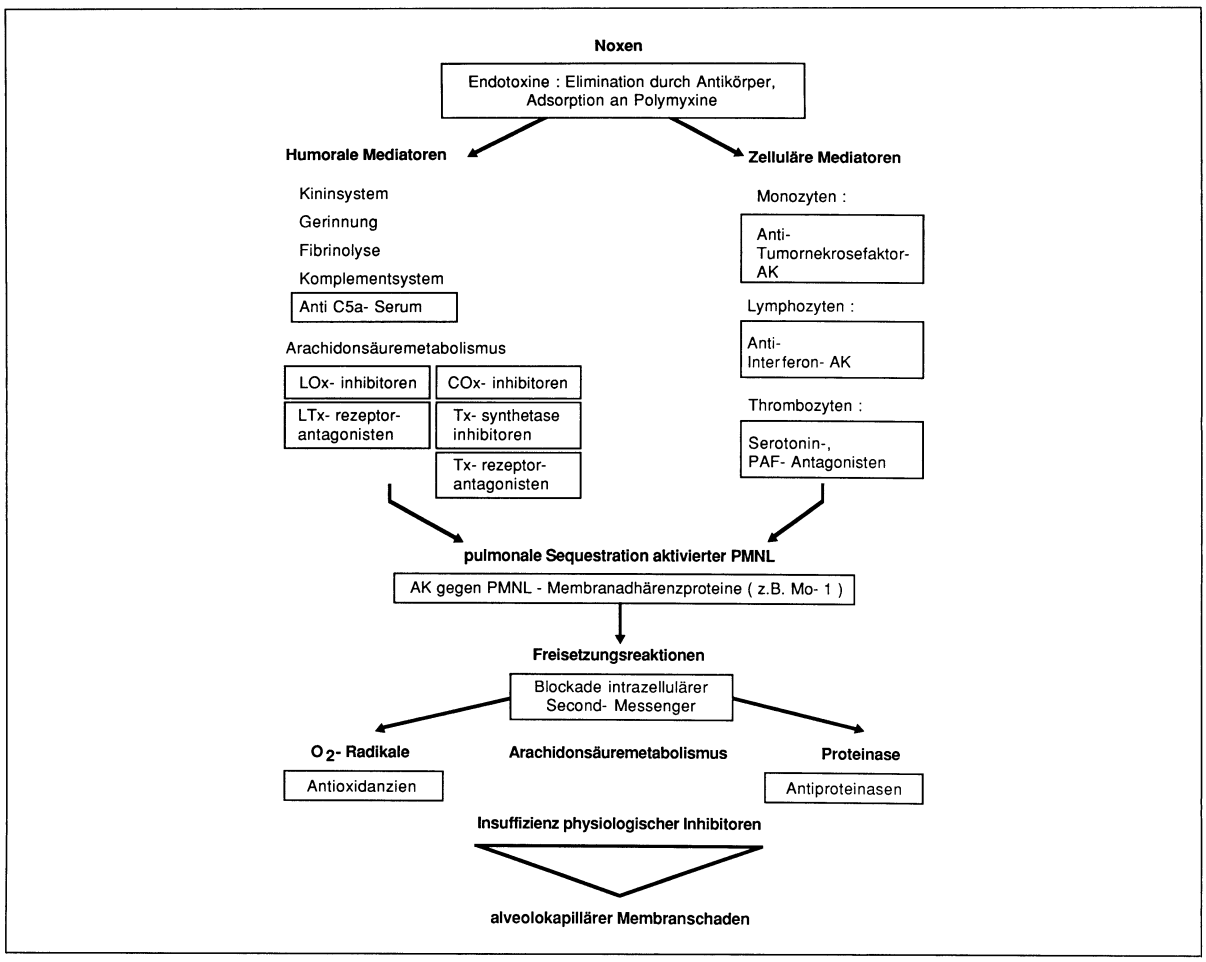


Abb. 9.21. An der Pathogenese des ARDS orientierte potentielle pharmakologische Angriffspunkte. Endogene und exogene Noxen führen über humorale und zelluläre Mediatorsysteme zur Freisetzung toxischer Produkte aus polymorphkernigen Leukozyten *(PMNL)* in der Lungenstrombahn. Abhängig vom pathogenetischen Prozeß ergeben sich mehrere Ansatzpunkte für eine medikamentöse Therapie. *LOx* Lipoxygenase; *LTx* Leukotriene; *COx* Zyklooxygenase; *Tx* Thromboxan; *AK* Antikörper

von Steroiden bei einem Lungenversagen nach kardiopulmonalem Bypass, nach Leukopherese oder nach traumatischem Mikroemboliesyndrom. Die geringe Zahl an Untersuchungen erlaubt jedoch keine sichere Beurteilung der Wirksamkeit von Steroiden bei diesen Krankheitsbildern. Insgesamt ist heute der routinemäßige Einsatz von Kortikosteroiden in der Therapie des ARDS nicht indiziert.

Die *Metabolisierung der Arachidonsäure* im Zyklooxygenase bzw. Lipoxygenasestoffwechsel führt zur Bildung von Prostaglandinen und Leukotrienen. Diese Eicosanoide sind an der Entstehung der Permeabilitätsstörung, der Bronchokonstriktion und des pulmonal-arteriellen Hypertonus beim ARDS beteiligt. Versuche, in die Bildung von Prostaglandinen durch Zyklooxygenase- oder Thromboxansynthetaseinhibitoren einzugreifen, verringern zwar bei Sepsispatienten mit ARDS die Plasmaspiegel von Thromboxan B_2, führen jedoch kaum zu einer Verbesserung der pulmonalen Hämodynamik. Besseren Erfolg zeigt die prophylaktische Anwendung des Thromboxansynthetaseinhibitors Ketocanozole, die zur Senkung der ARDS-Inzidenz bei Risikopatienten führt. Allerdings bewirkt die Hemmung der Zyklooxygenase eine vermehrte Metabolisierung der Arachidonsäure über den Lipoxygenaseweg zu permeabilitätssteigernden Leukotrienen. Die Entwicklung von Rezeptorantagonisten für die Metaboliten der Arachidonsäure dürfte hier neue Wege eröffnen.

Der *„platelet activating factor" (PAF)* gehört einer Klasse von Lipidmediatoren mit einem breiten Spektrum an biologischen und pharmakologischen Wirkungen an. Tierexperimentelle Untersuchungen sprechen für eine Mediatorfunktion von PAF auch bei der Entstehung des Endotoxinschocks. So kann durch verschiedene PAF-Antagonisten die Endotoxin-induzierte Hypotension aufgehoben und das Überleben der Tiere verlängert werden. Die klinische Prüfung von spezifi-

schen Antagonisten zur Klärung der Rolle des PAF beim ARDS des Menschen steht noch aus.

Antioxidanzien und *Proteinaseinhibitoren* werden mit dem Ziel eingesetzt, die Zerstörung interzellulärer Matrixsubstanzen und Membranlipide durch O_2-Radikale und Proteinasen zu verhindern. In vivo schützen intrazelluläre Enzyme - Superoxiddismutase, Katalase und Glutathionreduktase - die Zellen vor reagiblen O_2-Spezies. Limitierend beim Einsatz von Enzymen könnte der relativ große Durchmesser dieser Moleküle sein, der ein Vordringen bis an den Ort der Schädigung verhindert. Kleinere hydrophile O_2-Radikalfänger, wie Mannitol, Thioharnstoff, Acetylcystein und Vitamin C, sind deshalb womöglich besser geeignet. Als lipophile Agenzien stehen Dimethylsulfoxid und Vitamin E zur Verfüung. So deutet ein erniedrigter α-Tocopherolspiegel im Plasma von ARDS-Patienten auf einen erhöhten Verbrauch des Vitamins hin. Diese Beobachtung führte zur Anwendung von Vitamin E bei Patienten mit ARDS. Allerdings fehlt bislang eine klinische Bestätigung der beim tierexperimentellen ARDS erhobenen positiven Befunde.

O_2-Radikale inaktivieren zusätzlich zu ihrer direkt gewebeschädigenden Wirkung die physiologischen Inhibitoren der Proteinasen: bei Patienten mit ARDS wurde die oxidative Inaktivierung von α_1-Antitrypsin, dem physiologischen Inhibitor der Elastase, nachgewiesen. Die Applikation schwer oxidierbarer Proteinaseinhibitoren bietet sich deshalb an.

Neuere pharmakologische Ansätze zielen auf die *intrazellulären Messenger-Systeme* inflammatorischer Zellarten. Diese Second-Messenger führen nach Stimulation der Zellen zur Auslösung der Zellantworten. Die Zellantworten des PMNL werden durch eine Zunahme des Phosphatidyl-inositol-lipid-turnover und einen Anstieg von intrazellulärem Kalzium vermittelt. Intrazelluläres zyklisches AMP (cAMP) hemmt diese Second-Messenger. Die Aktivatoren der Adenylatzyklase und Phosphodiesteraseinhibitoren erhöhen cAMP im PMNL. Tatsächlich läßt sich in vitro mit Substanzen beider Pharmakagruppen die Freisetzung toxischer Produkte aus PMNL wirksam hemmen.

Zu den Aktivatoren der Adenylatzyklase zählen die *Prostaglandine der E-Serie*. Sie hemmen Funktionen von PMNL und Monozyten, die zur Entstehung entzündlicher Gewebeschäden wesentlich beitragen. Die günstigen Effekte von PgE_1 auf die ARDS-Inzidenz bei Risikopatienten sowie auf die Überlebensraten von ARDS-Patienten lassen sich deshalb nicht durch die Verbesserung der Hämodynamik und des O_2-Angebotes allein erklären, sondern beruhen wohl auch auf den antiinflammatorischen Wirkungen dieses Prostaglandins. Bei Phagozyten führt das zur Behandlung von Durchblutungsstörungen eingesetzte *Pentoxifyllin* ebenfalls zu einer Zunahme an intrazellulärem cAMP. Pentoxifyllin erwies sich als ein potenter Hemmer der Bildung von Zytokinen und ihren Wirkungen auf Granulozyten und Monozyten. Im Tierexperiment konnte die Mortalität beim sepsisinduzierten ARDS gesenkt werden.

Auch *Adenosin* soll über Interferenz mit intrazellulären Messengern eine ausgeprägte Hemmung der phagozytären O_2-Radikalproduktion zur Folge haben. Hypothetisch könnte damit diesem Nukleosid, das aus Endothelzellen beispielsweise unter Azidose vermehrt freigesetzt wird, auch in vivo eine Schutzfunktion vor inflammatorischen Zellen zukommen.

Noch gibt es für keinen der neuen Therapieansätze gesicherte Indikationen. Für einige der an der Pathophysiologie des ARDS orientierten therapeutischen Konzepte besteht Aussicht auf Einführung in die Klinik. Bis dahin bleiben die frühzeitige Behandlung der Grunderkrankung und die symptomatische intensivmedizinische Therapie kardiopulmonaler Funktionsstörungen die Maßnahmen, die für das Überleben des Patienten entscheidend sind.

Intensivpflege und Überwachung

Die Pflege schwerkranker Patienten erfordert geschultes Personal, ist aufwendig und verantwortungsvoll. Als allgemeiner Grundsatz gilt: Solange ein Schockzustand vorliegt, ist der Patient nicht transportfähig und die Anwesenheit des Arztes unerläßlich.

Die frühzeitige Erfassung von Blut-, Plasma- und Wasserverlusten, die Beobachtung des Patienten im Hinblick auf eine sich entwickelnde Schocksymptomatik und die Überwachung der Vitalgrößen (Herzfrequenz, arterieller und venöser Blutdruck, Atemfrequenz, Darmtätigkeit) gehören zu den allgemeinen Aufgaben der Patientenüberwachung. Die Prophylaxe, Erkennung und Behandlung hypovolämischer Krankheitszustände und deren Komplikationen (akutes Nierenversagen) erfordern neben der Überwachung der Vitalgrößen eine kontinuierliche Erfassung von Werten, die über die Nierenfunktion (Kreatinin, Harnstoff-N, Wasser- und Elektrolytausscheidung), Blutverluste (Hämatokrit, Blutvolumen), über gastroenterale Flüssigkeits- und Elektrolytverluste sowie über die mit der Nahrung bzw. parenteral zugeführten Flüssigkeits- und Elektrolytmengen Auskunft geben.

Zur *Dekubitusprophylaxe* gehören: Antidekubitusmatratzen und das Pudern schwitzender und aufliegender Körperstellen. Auf häufigen Lagewechsel und Vermeidung von örtlichen Wärmeapplikationen ist streng zu achten. Es liegen zahlreiche Beobachtungen über Verbrennungsschäden der Haut nach Anwendung von Wärmflaschen vor. Die Grenze der Verträglichkeit der Haut liegt physiologischerweise etwa bei 45 °C. Starker Applikationsdruck und Durchblutungsstörungen der Haut vermindern erfahrungsgemäß die Hautverträglichkeit auf Wärmereize; der Toleranzpunkt liegt dann um einige Grade niedriger. Sensibilitätsstörungen der Haut oder Ausschaltung der Temperaturempfindung durch Medikamente und Alkohol erhöhen die Verbrennungsgefahr.

Mundpflege und Salbenbehandlung von Cornea und Nasenschleimhaut zur Verhütung von Schäden durch Austrocknung müssen mehrmals täglich vorgenommen werden. Freihalten der oberen Luftwege durch Absaugen und durch Verwendung eines Mundtubus (Guedel-Tubus) sowie antiseptische Pflege von Blasenkathetern etc. sind Maßnahmen eines sorgfältig geführten Pflegebetriebs.

Behandlung von Komplikationen

Notwendig ist die frühzeitige Erkennung und die gezielte *Bekämpfung eines Lungenödems*. Praktisch gesehen laufen die meisten therapeutischen Maßnahmen zur Beseitigung eines Lungenödems auf eine Verminderung des Lungenblutvolumens und damit auf eine Senkung des Lungenkapillardrucks hinaus. Kontraindiziert sind beim Lungenödem daher alle Mittel, die Blutdruck, Blutvolumen und Herzfrequenz steigern (Einzelheiten s. S. 595 ff.).

Beim drohenden akuten Nierenversagen (Urinausscheidung < 30 ml/h) werden Dopamin (180–200 µg/min i. v.) oder 100–250 ml einer 20%igen Mannitlösung plus Kochsalz (Osmofundin 20%) innerhalb von 20–30 min zur Erzeugung einer osmotischen Diurese infundiert. Hohe Furosemiddosen (Lasix) 4mal 20 mg bis 4mal 250 mg i. v. als Tagesdosis in 5%iger Glukoselösung) scheinen in dieser Situation ebenso zuverlässig wie Mannit zu wirken, ohne mit dem Risiko der Mannitretention und der daraus resultierenden Hyperosmolarität, Hyponatriämie und Hypervolämie bei irreversibler Oligurie belastet zu sein. Liegt der Beginn der Oligurie länger als 48 h zurück, bestehen bereits eine isosthenurische Oligurie oder komplette Anurie, ist eine diuresesteigernde Mannit- oder Furosemidwirkung nicht mehr zu erwarten. Durch gleichzeitige Dauerinfusion von Dopamin (s. oben) läßt sich, insbesondere bei erniedrigtem Herzzeitvolumen, die Effizienz von Furosemid steigern; ggf. muß bei Unwirksamkeit eine Dialysebehandlung (mit/ohne Ultrafiltration) angeschlossen werden. Zur Therapie des akuten Nierenversagens s. folgende Übersicht.

Therapie des manifesten akuten Nierenversagens [56]

- Klinische Überwachung des Hydratationszustandes (mindestens 2mal täglich unter Kontrolle des Zentralvenendrucks, bei Herzinsuffizienz auch des Pulmonalarteriendrucks)
  - Hypervolämie (drohende „fluid lung" oder Lungenödem): bei Nichtansprechen auf Diuretika sofortiger Einsatz der Hämofiltration (Anschluß eines Amicon-Filters ist in jedem Krankenhaus möglich)
  - Flüssigkeitszufuhr pro 24 h nach folgender Faustregel: Restdiurese + 500 ml Perspiratio insensibilis (bei erhöhten Temperaturen etwa 250 ml pro Grad Celsius zusätzlich) + Sekretverluste
- Korrektur des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes
  - Defizit von Elektrolyten analog der Formel für Natriumdefizit
  - Hyperkaliämie:
    K^+ im Serum 6–6,6 mmol/l: Gabe von Kunstharzen (z. B. Resonium A 30–40 g oral oder als Klysma, bei Hypertonikern Sorbisterit in Ca-Phase). K^+-Kontrolle nach etwa 3 h
    K^+ im Serum 6,7–6,9 mmol/l: NaCl 10–20% (20–30 ml i. v.), $NaHCO_3$ (40–60 ml i. v.), Calciumgluconat 10% (10–20 ml ganz langsam i. v., Vorsicht bei Digitalis), Glukose-Insulin-Tropfinfusion (z. B. 1 E Insulin/4 g Glukose, 20 g Glukose/h, Vorsicht bei Überwässerung), Gabe von Kationenaustauschern wie oben angeführt. K^+-Kontrolle nach 1 h
    K^+ im Serum 7 mmol/l und höher: Indikation zur Hämodialyse, Maßnahmen bis zum Beginn der Dialyse wie bei K^+ 6,7–6,9 mmol/l. Klinische Überwachung, Monitor (Gefahr des Herzstillstandes)
    Hypernatriämie und Hyperkalzämie: wenn konservativ nicht beherrschbar, Dialyse
  - Korrektur des Säure-Basen-Haushaltes: metabolische Azidose entsprechend der in Tabelle 9.1 angegebenen Formel (wichtig bei Hyperkaliämie)
- Ernährung
  Die Ernährung soll hochkalorisch sein (mindestens 35 kcal/kg Körpergewicht)
  - Glukose, evtl. unter Zusatz von Insulin (1 E Insulin pro 4 g Glukose, falls nötig noch höher)
  - Aminosäuren, etwa 1 g/kg Körpergewicht
  - adäquate Zufuhr von Vitaminen, Elektrolyten und Spurenelementen
  - Zufuhr von Fettemulsionen nicht ratsam
- Pharmakotherapie
  - Bei herzinsuffizienten Patienten positiv-inotrope Pharmaka (kein Digoxin!)
  - Antibiotika, falls erforderlich, entsprechend der Nierenfunktion (cave: Nephrotoxizität bei gleichzeitiger Gabe von Zephalosporinen, Aminoglykosiden und Furosemid)
- Prophylaxe urämischer Komplikationen
  - Prophylaktischer Einsatz der künstlichen Niere (bei Serumharnstoff zwischen 30,0 und 33,3 mmol/l und (oder) bei einer endogenen Kreatininclearance unter 5 ml/min)
  - Behandlung der Grundkrankheit
  - Normalisierung des Blutdruckes

9.5.4 Prophylaxe und Nachsorge

Angesichts der hohen Letalität bei Schockzuständen kommt der Verhütung des Schocks und seiner Komplikationen eine erhebliche Bedeutung zu.

Die weiteren therapeutischen Maßnahmen sind deshalb in erster Linie auf die *Beseitigung kausaler Faktoren* (Grundleiden, iatrogene Ursachen) gerichtet: antihypertensive Therapie beim Hochdruck (s. Kap. 12); Thyreostatika, ggf. Radiojodtherapie bei Hyperthyreose; Klärung der Operationsindikation bei Herzvitien (s. Kap. 4); kausale und symptomatische Therapie der Endomyokarditis (s. Kap. 3); gezielte antibiotische Therapie von Infektionen, speziell der bakteriellen En-

dokarditis (s. Kap. 3); Elimination von Blutungsquellen; Entgiftung; Hormonsubstitution; Behandlung einer myogenen Herzinsuffizienz, Abklärung operativer Indikationen (nach gastrointestinalen Blutungen) etc.; Antikoagulanzien bei drohenden thromboembolischen Komplikationen unter Beachtung der Kontraindikationen (s. Kap. 7); Behandlung von Herzrhythmusstörungen (s. Kap. 8); Lungenödemprophylaxe (s. S. 606); Volumensubstitution, Elektrolytersatz; Hyposensibilisierung bei Insektenstichallergie etc.

Ausreichende Flüssigkeits- und Salzzufuhr bei polyurischen Nierenkrankheiten, bei Erbrechen und Diarrhö; sachgerechte Sondentamponade bei Ösophagusvarizenblutung; Schmerzstillung und Lagerung; frühzeitiger und ausreichender Volumenersatz durch künstliche Plasmaersatzmittel, forcierte Diurese während Risikooperationen, Vermeidung vasokonstriktorischer Medikamente; bei herabgesetztem Glomerulumfiltrat keine niedermolekularen Dextrane (Rheomacrodex) (intratubuläre Ausfällung) und keine Fibrinolysehemmer (ε-Aminocapronsäure) wegen der Gefahr der irreversiblen Nierenrindennekrose.

Nicht selten spielen *iatrogene Faktoren* bei der Schockentstehung mit, ihre Elimination kann ein wesentlicher Beitrag zur Schockprophylaxe sein: Entfieberungskollaps nach Antipyretika; orthostatische Komplikation nach Überdosierung von Antihypertensiva und von Neuroleptika; Entwässerung durch Diuretika; akute Herzinsuffizienz nach Verabreichung von β-Rezeptorenblockern; ungenügende Flüssigkeitssubstitution bei chronischer Diarrhö, polyurischen Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus; Digitalisierung trotz pathologischer Bradykardie; Penicillin bei Penicillinallergie; tachykarde Herzrhythmusstörungen nach übermäßiger Verabreichung von Sympathikomimetika bei Asthmatikern; ungezielte Antibiotikatherapie septischer Krankheitszustände; unkontrollierte Anwendung von Antikoagulanzien.

Literatur

1. Alsonso DR, Scheidt S, Post M, Killip T (1973) Pathophysiology of cardiogenic shock. Circulation 48: 588

1a. Ayus JC, Krothapalli RK (1989) Effect of bicarbonate administration on cardiac function. Am J Med 87: 5

2. Apgar V (1953) A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. Anest Analg 32: 260

3. Arendt RM, Gerzer R, Millan MJ, Pooth R (1988) Physiologie, Pharmakologie und mögliche klinische Bedeutung des atrialen natriuretischen Faktors. Lancet II: 8-15

4. Autenrieth G, Bolte H-D, Strauer BE (1975) Die Beeinflussung der Oligo-Anurie im Schock durch Dopamin. In: Schröder R (Hrsg) Dopamin. Schattauer, Stuttgart S 16

5. Beisel WR (1986) Sepsis and metabolism. In: Little RA, Frayn KN (eds) The scientific basis for the care of the critically III. Manchester Univ Press, Manchester, p 103

5a. Bersin RM, Chatterjee K, Arieff AI (1989) Metabolic and hemodynamic consequences of sodium bicarbonate administration in patients with heart disease. Am J Med 87: 7

5b. Bertozzi P, Astedt B (1990) Depressed bronchoalveolar urokinase activity in patients with adult respiratory distress syndrome. N Engl J Med 322: 890

6. Bihari DJ (1987) Mismatch of the oxygen supply and demand in septic shock. In: Vincent JL, Thijs LG. (eds) Septic shock. Springer, Berlin Heidelberg New York, Tokyo, p 148

7. Bleifeld W, Hanrath P, Mathey D, Boss H, Effert S (1976) Die Bedeutung der akuten Infarktgröße für die Hämodynamik des linken Ventrikels. Dtsch Med Wochenschr 101: 1677

8. Bleifeld W, Gattiker R, Schaper V, Brade W (Hrsg) (1980) Internationales Dobutamin-Syposium. Urban & Schwarzenberg, München

9. Böhm M, Gierschik P, Jakobs KH, Kemkes B, Schnabel P, Erdmann E (1989) Mechanismus der verminderten Katecholaminwirkung im Schock und bei Herzinsuffizienz. Intensivmed (Suppl 1) 26: 55-59

10. Buchborn E (1967) Kreislaufschock und Nierenfunktion. Verh Dtsch Ges Kreislaufforsch 33: 47

11. Burri C, Allgöwer M (1967) Klinische Erfahrungen mit der Messung des zentralen Venendrucks. Schweiz Med Wochenschr 97: 1414

12. Carmona RH, Rowland R, Chin M, Miler SE, Lim RC jr, Trunkey DD (1984) The effect of dextran on coagulation activity in severe blunt trauma. J Trauma 24: 650

13. Czer LSC, Shoemaker WC (1978) Optimal hematocrit value in critically ill postoperative patients. Surg Gynecol. Obstet 147: 363

14. De Felippe J, Timoner J, Velasco IT, Lopes OU, Rocha-e-Silva M (1980) Treatment of refractory hypovolemic shock by 7.5% sodium chloride injections. Lancet II: 1002

15. Edel HH (1990) Akutes Nierenversagen. In: Riecker G et al. (Hrsg) Therapie innerer Krankheiten, 7. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg, New York, Tokyo

16. Edelman JS, Leibman J (1959) Anatomy of body water and electrolytes. Am J Med 27: 256

16a. Erdmann E, Reuschel-Janetschek E (1989) Septische Herzschädigung. Intensivmed (Suppl 1) 26, 16

17. Forst H, Racenberg J, Peter K, Messmer K (1987) Right ventricular performance and positive end-expiratory pressure ventilation. In: Kox W, Bihari D (eds) Shock and the adult respiratory distress syndrome. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, p 123

18. Gauer OH, Henry JP (1963) Circulatory basis of fluid volume control. Physiol Rev 43: 423

19. Gauer OH, Thron HL (1965) Postural changes in the circulation. Circulation 3: 2409

20. Heene DL, Kirschstein W, Dempfle CE (1986): Shock-induced alterations in hemostasis. Klin Wochenschr 64: 14

21. Hoffmann E, Steinbeck G (1989) Transcutane Stimulation zur Notfalltherapie von Herzrhythmusstörungen. Internist 30: 73

22. Intaglietta M (1989) Microcirculatory effects of hemodilution: background and analysis. In: Tuma RF, White JV, Messmer K (eds) The role of hemodilution in optimal patient care. Zuckschwerdt, München, p 21

23. Intaglietta M (ed) (1989). Vasomotion and flow modulation in the microcirculation. Progr Appl Microcirc 15, pp 1-99

24. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmermann JE (1985) APACHE II: A severity of disease classification system, Crit Care Med 13: 818

25. Kreimeier U, Messmer K (1987) New perspectives in resuscitation and prevention of multiple organ system fail-

ure. In: Baethmann A, Messmer K (eds) Surgical research: recent concepts and results. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, p 39
26. Kreimeier U, Messmer K (1988) Small-volume resuscitation with hypertonic-hyperoncotic solutions - state of the art review. In: Kox W, Gamble J (eds) Fluid Resuscitation. Clinical Anaesthesiology, Saunders, London
27. Lasch HG, Heene DL, Huth K, Sandritter W (1967) Pathophysiology, clinical manifestations and therapy of consumption coagulopathy („Verbrauchskoagulopathie"). Am J Cardiol 20: 381
28. Löllgen H, Mevret G, Just H, Wiemers K (1985) Sympathikomimetika in der Notfall- und Intensivmedizin. Dtsch. Ärzteblatt 82; 1951
29. Marshall BE, Wyche MO jr (1972) Hypoxemia during and after anesthesia. Anesthesiology 37: 184
30. Meßmer K (1970) Die Grundlagen der modernen Schocktherapie. Münch Med Wochenschr 112: 357-365
31. Meßmer K (1982) Rheologische Grundlagen der modernen Schocktherapie. Internist 23: 445
32. Meßmer K, Zeintl H, Kreimeier U, Schoenberg M (1986) Neue Trends in der Schockforschung. In: Eigler FW, Peiper H-J, Schildberg FW, Witte J, Zumtobel V (Hrsg) Stand und Gegenstand chirurgischer Forschung. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo S 58
33. Meßmer K, Veragut UP, Gruber UF (1987) Schock. In: Siegenthaler W (Hrsg) Klinische Pathophysiologie, 6. Aufl. Thieme, Stuttgart New York, S 698
34. Messmer K, Kreimeier U, Hammersen F (1988) Multiple organ failure: Clinical implications to macro- and microcirculation. In: Manabe H, Zweifach BW, Messmer K (eds) Microcirculation in circulatory disorders. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, p 147
35. Messmer K (1988) Characteristics, effects and side effects of plasma substitutes. In: Lowe KC (ed) Blood substitutes, preparation, physiology and medical applications. Horwood, Chichester, p 51
36. Miller RT, Anderson RJ, Cinas NL, Henrich WL, Berns AS, Gabow OA, Schrier RW (1978) Urinary diagnostic indices in acute renal failure. A prospective study. Ann Intern Med 89: 47
36a. Müller F, Hund W, Löhr J, Lode H, Wagner J, Fangmann W (1989) Sepsis 1979-1986. Epidemiologie, Ätiologie, Klinik und Prognose bei 691 Patienten. Med Klinik 84: 323
37. Nager F (1970) Der akute Myokardinfarkt. Huber, Bern Stuttgart Wien
38. Perruchoud A, Kopp C, Herzog H (1977) Klinik und Therapie der Schocklunge. Intensivmedizin 14: 274
39. Pilz G, Werdan K (1989) Scoresysteme in der Intensivmedizin. Internist 30: 82-87
40. Pilz G, Werdan K (1990) Cardiovascular parameters and scoring systems in the evaluation of response to therapy in sepsis and septic shock. Infection 18: 253-262
41. Reinhart K, Eyrich K, (eds) (1989) Sepsis. An interdisciplinary challenge. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, pp 1-391
42. Renkin EM, Pappenheimer JR (1957) Wasserdurchlässigkeit und Permeabilität der Capillarwände. Erg Physiol 49: 59
43. Riecker G (1968) Störungen des Wasser- und Elektrolytstoffwechsels bei Nierenkrankheiten. In: Schwiegk H (Hrsg) Handbuch der inneren Medizin, 5. Aufl, Bd 8/1. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 760
43a. Riecker G, Lasch H. G (1991) Schock, Kollaps, akute Kreislaufinsuffizienz. In: Riecker G et al. (Hrsg) Therapie innerer Krankheiten, 7. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
43b. Riecker G (1984) (Hrsg) Schock. Hdb inn Med IX/2.5. Auflage. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
44. Schoenberg M (1988) Sauerstoffradikale - der Einfluß auf postischämische Organschäden. Intensivmed Notfallmed Anaesthesiol 63: 78
45. Schoenberg MH, Büchler M, Schädlich M, Younes M, Bültmann B, Beger HG (1989) Involvement of oxygen radicals and phopholipase A2 in acute pancreatitis of the rat. Klin Wochenschr 67: 166
45a. Scholz KH, Saathoff H, Tebbe U (1989) Intraaortale Ballonpulsation bei akutem Myokardinfarkt, ischämischer Linksherzinsuffizienz und therapierefraktärer Angina pectoris. Dtsch med Wschr 114, 1821
46. Schuster HP (1988) Score-Systeme: Internistisches Krankengut. Intensivmed 25: 310
47. Schuster HP (1988) Score Systeme optimieren die Intensivmedizin. Med Klin 83: 68
47a. Stevens DL, Tanner MH, Winship J (1989) Severe group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin A. N Engl J Med 321: 1
47b. Suffredini AF, Fromm RF, Parker MM (1989) The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin. N Engl J Med 321: 280
48. Swan RC, Merrill JP (1953) The clinical course of acute renal failure. Medicine (Baltimore) 32: 215
49. Teasdale G, Jennett B (1974) Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. Lancet II: 81
50. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group (1987) Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. N Engl J Med 317: 659
51. Thurau K (1967) Blutkreislauf der Niere. Verh Dtsch Ges Kreislaufforsch 33: 1
52. Tuma RF, White JV, Messmer K (1989) The role of hemodilution in optimal patient care. Zuckschwerdt, München, pp 1-148
53. Uhlich E (1976) Vasopressin (Bestimmungsmethoden: Physiologie und Pathophysiologie der Sekretion). Thieme, Stuttgart
54. Ullrich KJ, Rumrich G, Fuchs G (1964) Wasserpermeabilität und transtubulärer Wasserfluß corticaler Nephronabschnitte bei verschiedenen Diuresezuständen. Pflügers Arch 280: 99
55. Velasco IT, Pontieri V, Rocha-e-Silva M jr, Lopes OU (1980) Hyperosmotic NaCl and severe hemorrhagic shock. Am J Physiol 239: H664
56. Vlaho M, Sieberth HG, Konrads A (1981) Die Behandlung des akuten Nierenversagens. Dtsch Med Wochenschr 106: 436
57. Wager GP (1983) Toxic shock syndrome: a review. Am J Obstet Gynecol 146: 93
57a. Müller U, Melnitzki SM, Reithmann C, Werdan K (1989) Herzmuskelzellkulturen der Ratte: ein Modell zur Beurteilung kardiotoxischer Effekte von Pseudomonas-aeruginosa-Endotoxin und -Exotoxin A. Intensivmed 26 (Suppl 1): 26-31
58. Weil MH, Shubin H (1967) Diagnosis and treatment of shock. Williams & Wilkins, Baltimore
59. Weil MH, Afifi AA (1970) Experimental and clinical studies on lactate and pyruvate as indicators of the severity of acute circulatory failure (shock). Circulation 41: 989
60. Witte J (1979) Endotoxinämie und hyperdynamer septischer Schock: Pathobiochemie ausgewählter Gerinnungs- und anderer Plasmaprotein-Parameter. Habilitationsschrift, Universität München
61. Wolff HP, Koczorek KR, Buchborn E (1956) Klinische Aldosteronuntersuchungen. Verh Dtsch Ges Inn Med 62: 480

62. Weil MH, Shubin H (1967) Diagnosis and treatment of Schock. Williams & Wilkins, Baltimore
63. Boekstegers P, Werdan K (1991). Muscle tissue oxygen partial pressure in patients with severe infection, sepsis and cardiogenic shock. In: Clinical oxygen pressure measurement IV. A. M. Ehrly (ed). Blackwell Ueberreuter Berlin (im Druck)
64. Wagenknecht B, Hug M, Hübner G, Werdan K (1989) Myokardiale Wirkungen von Mediatoren. Intensivmed 26 (Suppl 1): 32–40
65. Müller U, Hallström S, Koidl B, Schlag G, Werdan K (1989) Wirkung einer kardiodepressiven Fraktion (CDF) aus dem Plasma von Hunden im Schock in Herzmuskelzellkulturen. Intensivmed 26 (Suppl 26) 45–49
66. Reithmann C, Gierschik P, Werdan K, Jakobs KH (1991) Tumor necrosis factor α upregulates G_α and G_β proteins and adenylyl cyclase responsiveness in rat cardiomyocytes. Europ J Pharmacol – Mol Pharmacol Section (im Druck)